

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2004

УДК 616.24-008.47-092

А.Г.Чучалин

ОДЫШКА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Одышка — одна из ведущих причин, побуждающих больного человека обращаться к врачу, вызывать скорую помощь и в наиболее тяжелых случаях в экстренном порядке поступать в стационар.

Американское торакальное общество провело эпидемиологическое исследование (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340), целью которого стало установление степени распространенности одышки среди пациентов, находящихся в стационарах США, и одышки как причины обращения больных к врачам. В данном эпидемиологическом исследовании было установлено, что одышка, боль в спине и общее недомогание были отмечены у 1/3 госпитализированных, т. е. являлись самыми распространенными жалобами. Ежегодно более 17 млн обращений к врачам больные делают из-за того, что их беспокоит одышка. Значительная часть таких пациентов имеет заболевания сердца или легких. Более 15 млн человек в США больны бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если к этим эпидемиологическим данным присовокупить число больных, страдающих застойной сердечной недостаточностью, раком легких и метастатическими поражениями легких, то становятся очевидными масштаб и клиническая значимость синдрома одышки.

В России подобного рода эпидемиологическое исследование не проводилось. Однако, исходя из данных, которые представляют научно-практические общества кардиологов и пульмонологов России, можно утверждать, что данная проблема стоит так же остро, как и в США. В России насчитывается свыше 6 млн больных обструктивными заболеваниями дыхательных путей, более 100 тыс. больных раком легких, приблизительно такое же количество больных туберкулезом, и одним из клинических проявлений данных заболеваний является одышка. В практике российских врачей наиболее актуальной является проблема поддерживающей терапии больных БА, ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями с проявлениями застойной сердечной недостаточности, что обусловлено в первую очередь социально-экономическими причинами, в частности низкой доступностью

эффективных лекарственных средств в амбулаторной практике.

Российские ученые внесли заметный вклад в разработку физиологических, патофизиологических и клинических аспектов проблемы одышки. Особое место здесь занимают труды *Н.А.Миславского* (рис. 1). С именем этого ученого связано открытие дыхательного центра мозга.

Цикл научных исследований *Н.А.Миславский* провел в Казани под руководством своего учителя *В.М.Бехтерева*, который, вернувшись в родной город и университет после длительной зарубежной стажировки в Германии и Франции, организовал исследовательскую нейрофизиологическую лабораторию. Во время стажировки *В.М.Бехтерев* решил провести нейрофизиологические исследования продолговатого мозга, целью которых должна была стать детекция дыхательного центра. В медицинской литературе того времени доминировало мнение *Gierke* о том, что специального дыхательного центра не существует, и его



Рис. 1. Н.А.Миславский (1854–1928)

следует рассматривать как разбросанную группу нервных клеток разного происхождения. *Н.А.Миславский* описал гетерогенную группу ядер дыхательных нейронов, которые, как это было блистательно показано (см. докторскую диссертацию *Н.А.Миславского* "О дыхательном центре", 1885), локализованы в дорсомедиальной и вентролатеральной областях продолговатого мозга. Данная статья посвящена памяти этого выдающегося российского ученого, внешнего научный вклад в нейрофизиологическое исследование дыхательного центра.

Нейроморфологические и нейрофизиологические исследования дыхательного центра в последние годы проводит группа профессора *В.Ф.Пятин* (*В.С.Татарников*, 1996, *О.Л.Никитин*, 1997, *М.С.Сергеева*, 1997).

Проблема одышки особенно интенсивно исследовалась в 1960–70-е гг. Большая группа российских ученых изучала различные стороны патогенеза одышки; наибольший вклад в разработку данной проблемы внесли исследователи: *Ю.А.Андреанов*, *В.Г.Бокша*, *И.С.Бреслав*, *Р.С.Винницкая*, *Б.Е.Вотчал*, *В.Д.Глебовский*, *А.Г.Дембо*, *Л.Ц.Иоффе*, *Г.Г.Исаев*, *Н.Н.Канаев*, *М.И.Кулик*, *А.М.Масуев*, *М.Е.Маршак*, *Н.А.Магазаник*, *В.Б.Нефедов*, *В.П.Низовцев*, *Л.М.Попова*, *В.А.Сафонов*, *В.Н.Саперов*, *М.В.Сергиевский*, *Ф.Ф.Тетнев*, *С.И.Франкштейн*, *Л.Л.Шик*, *А.Г.Чучалин*. Анализ цикла этих работ был проведен *В.Н.Абросимовым*; список ученых, представленных выше, цитируется из его обзора (2003).

С позиций клинической физиологии следует выделить работы *Б.Е.Вотчала*, *А.Г.Дембо* и *Л.Л.Шика*. С именем последнего связано широкое внедрение в клиническую практику методов, с помощью которых стали оценивать вентиляционную функцию легких. Необходимость широкого клинического внедрения методов, позволяющих оценивать параметры вентиляционной функции человека, была продиктована современными программами лечения (искусственная вентиляция легких, реанимация больных в критических состояниях), а также требованием клинической медицины качественно улучшить диагностику многообразной группы больных с обструктивными и рестриктивными нарушениями дыхания. Большой вклад в изучение проблемы одышки внес *А.Г.Дембо*, который в цикле своих работ показал дифференцированный подход в оценке застойной сердечной недостаточности и легочной недостаточности. Ученый активно разрабатывал тему легочно-сердечной недостаточности; им была предложена оригинальная классификация, которая применялась достаточно широко в клинической практике и при проведении научных исследований. Признанным лидером в области клинической медицины в 1960–70-е гг. был *Б.Е.Вотчал*, который уделил в своей клинической работе большое внимание проблеме одышки.

Последняя работа *Б.Е.Вотчала* датирована 1973 годом. За последующий 30-летний период произошли большие изменения в области исследования механиз-

мов одышки, особенно в той части, которая касается когнитивной функции человека, осознающего, что для состояния его здоровья одышка является серьезной проблемой. Поэтому назрела необходимость сделать научный обзор по такой актуальной проблеме клинической медицины, какой является одышка.

В данной статье приводятся современные взгляды на механизм развития одышки и клинические подходы в оценке степени ее тяжести.

Современная трактовка одышки основана на результатах междисциплинарной работы группы ученых, которые были объединены в проекте Национального института сердца, легких и крови (США, 1984). Этому проекту предшествовали исследования проблемы боли. Многие методологические подходы, которые были применены при исследовании этой клинической проблемы, были использованы в программе по изучению одышки. Наконец, внедрение позитрон-эмиссионной томографии и ядерно-магнитного резонанса в программы изучения механизмов одышки позволило существенно расширить представления о нейробиологических механизмах одышки.

В 1984 г. Национальный институт сердца, легких и крови (США) объединил работу экспертов по проблеме сенсорных механизмов респираторной системы и одышки.

Впервые в истории изучения одышки был поставлен вопрос о том, что респираторная система может рассматриваться с позиций сенсорной системы, т. е. что ее следует рассматривать как систему организации передачи нервных импульсов и сенсорного их анализа наподобие других сенсорных систем (зрение, обоняние и др.). Таким образом, с изучения одышки была открыта новая страница в исследовании физиологических и патофизиологических основ респираторной системы.

Исследование дыхательной системы сначала было специализировано на рассмотрении респираторной и метаболической функций; в последние 20 лет также стала активно исследоваться иммунологическая функция легких. Так, были изучены иммуно-морфологические особенности организации легочной ткани. Особое место здесь заняло исследование роли бронхоассоциированной легочной ткани в формировании локального иммунитета и иммунологической защиты органов дыхания от предполагаемой колонизации патогенными возбудителями слизистых дыхательных путей или же их инвазии в клетки респираторной системы.

Сенсорной системой (анализатор по *И.П.Павлову*) обозначают часть нервной системы, состоящей из воспринимающих структур — сенсорных рецепторов, которые получают стимулы из внешней или внутренней среды, нервных путей, передающих информацию от рецепторов в мозг, и тех частей мозга, которые перерабатывают и анализируют эту информацию. Передача сенсорных сигналов сопровождается многократным их преобразованием и перекодированием и завершается высшим анализом и синтезом (опознание образа), по-

сле чего формируется ответная реакция организма. Информация, поступающая в мозг, необходима не только для простых и сложных рефлекторных актов, но и для психической деятельности человека (В.М.Покровский, Г.Ф.Коротко, 2003). Многочисленные исследования механизмов сенсорного восприятия одышки у человека как в условиях эксперимента, так и на многочисленной и разнообразной группе больных, позволили подойти с принципиально новых позиций к функции респираторной системы в формировании образцов болезни у человека. В патогенезе одышки афферентные, эфферентные и центральные механизмы играют важную роль.

Дыхание — уникальная особенность всех живых систем. Оно регулируется автономно через респираторный центр, который находится в продолговатом мозге, но может измениться при непосредственном влиянии волевого усилия, что связано уже с деятельностью коры головного мозга. Поскольку индивидуум имеет некоторый контроль над своим дыханием, чувственное восприятие происходит из респираторной системы и паттерна дыхания. Нарушение в системе регуляции дыхания, вентиляционной функции легких газообменной функции может лежать в основе появления дыхательного дискомфорта, обычно обозначаемого клиницистами как синдром одышки.

Респираторная система функционирует для того, чтобы обеспечить физиологический уровень метаболизма. Дыхательные мотонейроны происходят из кластера нейронов, расположенных в *medulla*. Эфферентные нейроны разряжаются и посылают сигнал к дыхательным мышцам, которые локализованы в грудной клетке, в легких. Таким образом устанавливается необходимый объем вентиляции. Дыхание регулируется кислородом и углекислотой, а также концентрацией ионов водорода в крови и тканях. Периферические и центральные хеморецепторы, так же как и механорецепторы, локализованные в дыхательных путях, легких, грудной клетке, вовлекаются в автономную регуляцию дыхательного ритма и формирование паттерна дыхания. Изменения в напряжении кислорода и углекислоты воспринимаются центральными хеморецепторами в *medulla* и периферическими хеморецепторами, расположенными в сонных артериях и аорте. Трансмиссия этих сигналов возвращается опять в дыхательный центр, обеспечивая, таким образом, гомеостаз кислотно-щелочного равновесия.

Hill and Flack продемонстрировали более 100 лет тому назад значительное снижение чувства нехватки воздуха при вдыхании углекислоты, хотя газы крови при этом не изменялись. Авторы описали эффект действия различной дозы CO_2 во вдыхаемом воздухе, при этом CO_2 было постоянным в конце выдоха.

Афферентные импульсы происходят из вагальных рецепторов дыхательных путей и легких, оказывают влияние на генерацию дыхательного цикла и формирование паттерна дыхания. Рецепторы растяжения стимулируются увеличением легких в объеме; ирритантные рецепторы, окружающие эпителиальные клетки

бронхиол, активизируются тактильной стимуляцией слизистой бронхов, высоким потоком воздушной струи через дыхательные пути и тонусом гладких мышц бронхов. Наконец, "С"-фибриллы находятся в интерстициальной ткани легких, в альвеолах и легочных капиллярах; с ними связывают регуляцию давления в интерстициальной ткани и в капиллярах. Респираторные мышцы также иннервируются различными сенсорными рецепторами. Веретенообразные волокна, которыми богаты интеркостальные мышцы, имеют афферентную активность — через них в процесс вовлекаются спинальные и супраспинальные рефлексы. Веретенообразные мышцы, соединяющие наружные и внутренние межреберные мышцы, через проприоцептивные рефлексы сигнализируют в респираторные центры об утомлении. Человеком этот процесс может восприниматься в виде чувства возникшей одышки. Диафрагма содержит сухожильные тельца, через которые сигнал растяжения мышц оказывает ингибирующий эффект на активность мозговых респираторных центров. Афферентная информация, поступающая от легких и грудной клетки через механорецепторы, принимается мотонейронами и премотонейронами, что оказывает влияние на вентиляционный статус и на силу сокращения респираторных мышц. Это позволяет адаптировать вентиляционную функцию к конкретным условиям. Хеморецепторы, так же как и механорецепторы легких и грудной клетки, могут проецироваться в высокие центры головного мозга, обеспечивая прямую оценку химического состояния крови и уровня вентиляции. Все эти механизмы очень важны для того, чтобы представить природу возникновения одышки.

Инспираторная активность дыхательного центра начинается с мощного стартового разряда ранних инспираторных нейронов, которые находятся в ростральной части вентральной дыхательной группы нейронов продолговатого мозга. В эту часть проецируются полные, поздние и постинспираторные нейроны. Разряд, возникший в ранних инспираторных нейронах, появляется спонтанно за 100–200 мс до возбуждающей активности диафрагмального нерва. В этот момент инспираторные нейроны освобождаются от ингибирующего влияния со стороны постинспираторных нейронов. Полное растормаживание инспираторных нейронов приходится на период активации преинспираторных нейронов дыхательного центра, которые окончательно блокируют активность экспираторных нейронов. Стартовый разряд инспираторных нейронов активизирует полные инспираторные нейроны, которые способны приводить в возбужденное состояние соседние нейроны. Этот тип нейронов создает нарастающую активность в диафрагмальном и межреберных нервах, вызывая увеличение силы сокращения диафрагмы и межреберных мышц.

Ранние инспираторные нейроны завершают свою активность к середине фазы вдоха. В этот период респираторного цикла поздние инспираторные нейроны способны активировать в конце вдоха сокращение диафрагмы и наружных межреберных мышц. Макси-

мальный по частоте разряд поздних инспираторных нейронов приходится на период, когда активность других уже прекратилась. Прекращение активности всех типов инспираторных нейронов дыхательного центра растормаживает постинспираторные нейроны, которые регулируют степень расслабления диафрагмы в 1-ю половину выдоха.

2-я половина фазы выдоха, или фаза активной экспирации, зависит от механизма ритмогенеза инспираторной и экспираторной активности. Активность дыхательных мышц во все 3 фазы респираторного цикла меняется следующим образом. В фазу инспирации мышечные волокна диафрагмы и наружных межреберных мышц постепенно наращивают силу сокращения. В этот период активизируются мышцы гортани, которые расширяют голосовую щель, тем самым снижается сопротивление воздушному потоку поступающего в дыхательные пути. В постинспираторную фазу дыхания объем выдыхаемого воздуха из легких контролируется медленным расслаблением диафрагмы и одновременным сокращением мышц гортани. Сужение голосовой щели на выдохе увеличивает сопротивление воздушному потоку. 2-я фаза выдоха — фаза активной экспирации; в респираторный цикл включаются внутренние межреберные мышцы и мышцы брюшного пресса. Фазы дыхательного цикла схематично представлены на рис. 2.

Рефлекторная регуляция дыхания осуществляется благодаря обширным связям нейронов дыхательного центра с многообразными механорецепторами дыхательных путей, альвеол и рецепторов сосудистой системы.

На рис. 3 схематично обозначено расположение дорсальной и вентральной групп дыхательных нейронов.

В дыхательных путях человека находятся следующие типы механорецепторов: ирритативные рецепторы слизистых дыхательных путей, рецепторы растяжения гладких мышц и *J*-рецепторы, локализованные в альвеолярных перегородках.

Дыхательный цикл		
Вдох	Выдох	
Фазы активности дыхательного центра		
Инспираторная	Постинспираторная	Экспираторная
Активность диафрагмального нерва		
Активность наружных межреберных мышц		
Активность внутренних межреберных мышц		

Рис. 2. Фазы дыхательного цикла

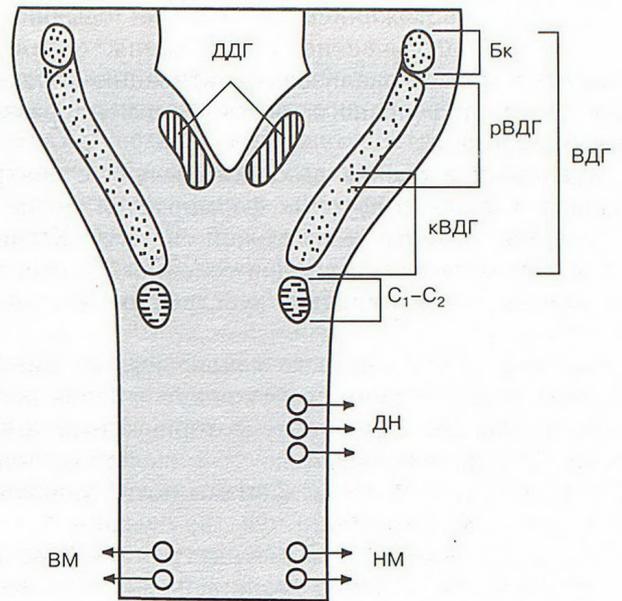


Рис. 3. Расположение дорсальной и вентральной групп дыхательных нейронов

ДДГ и ВДГ — соответственно дорсальная и вентральная группа; Бк — комплекс Бетцингера, рВДГ и кВДГ — роstralная и каудальная часть ВДГ; C₁-C₂ — сегменты спинного мозга; ДН, ВМ и НМ — соответственно диафрагмальный нерв, нервы наружных и внутренних межреберных мышц.

Раздражение ирритативных рецепторов слизистых дыхательных путей вызывает рефлекторный бронхоспазм, закрытие голосовой щели, брадикардию. Механическое раздражение рецепторов слизистой оболочки задней части полости носа вызывает сильнейшее сокращение диафрагмы, наружных межреберных мышц, а следовательно, вдох, который открывает дыхательные пути через носовые ходы (аспирационный рефлекс). Многочисленные нервные окончания расположены между эпителиальными клетками слизистой трахеи и крупных бронхов. В этом отделе дыхательных путей сконцентрированы кашлевые рецепторы. Миелинизированные рецепторы находятся в эпителии дистального отдела дыхательных путей; их активность приводит к развитию бронхоспазма, повышенной продукции слизи, гиперпноэ.

Рефлексы с *J*-рецепторов, которые расположены в альвеолярных перегородках, активизируются при повышении давления в интерстициальной ткани, что происходит при развитии как острой, так и хронической сердечной недостаточности.

Изменения напряжения PO₂ и PCO₂, а также концентрация ионов водорода оказывают прямое влияние на дыхательный центр и корковые структуры головного мозга.

Существует несколько афферентных путей, через которые осуществляется передача сигналов повышенного чувственного восприятия дыхания:

1. Механорецепторы верхнего отдела дыхательных путей, температурные рецепторы.
2. Центральные и периферические хеморецепторы.
3. Легочные рецепторы (по крайней мере 4-го типа).
4. Механорецепторы грудной клетки.

Большим достижением в изучении одышки явились нейробиологические исследования, с помощью которых удалось локализовать активацию определенных участков головного мозга в момент развития чувства одышки.

Чувственная оценка дыхания связана с центрами головного мозга, в которых формируется сигнал, относящийся к работе дыхательной системы. Когнитивная и поведенческая функция головного мозга, в конечном счете, формируют чувственное восприятие одышки.

Одышка — это комплекс нейральных механизмов, которые обеспечивают пробуждение, анализ восприятия, мотивацию, подготовку моторного ответа и, наконец, осознание больным своего тяжелого состояния. Некоторые нейральные механизмы носят уникальный характер в возникновении чувства одышки.

Сегодня существует 3 метода для исследования центральных механизмов возникновения одышки, которые позволяют составить карту активации мозга в момент ее развития; компьютерная томография высоких разрешений; позитрон-эмиссионная томография с H_2O (ПЭТ), которая позволяет оценить локальный кровоток посредством депозиции трассерного маркера. Наконец, ядерно-магнитный резонанс измеряет баланс между локальным кровотоком и локальным потреблением кислорода. Процесс оценивается посредством эффекта магнитного резонанса деоксигемоглобина. В практической медицине данный метод превалирует для оценки потока крови. Первые исследования позитрон-эмиссионной томографии были проведены *Banzett et al.* В этих исследованиях было показано, что чувство нехватки воздуха сопровождается снижением кровотока и повышением напряжения CO_2 в области гиппокампа; происходит активация правой передней части *insular* и паралимбической области. Последующие исследования с применением ядерно-магнитного резонанса обнаружили активацию в премоторном кортексе и височной доле (*Peiffer et al.*). Активация этой части головного мозга наблюдалась также при развитии боли и жажды. У волонтеров, которым в условиях эксперимента воспроизводилось чувство нехватки воздуха, также установлена активация в передней части *insula*.

Проведенными исследованиями была установлена близкая функциональная связь между болью и одышкой. Активацию передней части *insula* и лимбической структуры мозга всегда находили при проведении ПЭТ. В настоящее время принято считать, что эта часть мозга ответственна за анализ отрицательных эмоциональных реакций. Во время нехватки воздуха нейрональная активация также наблюдалась в других участках головного мозга, например в области таламуса и ленточного ядра.

С учетом большой роли изменений в психоэмоциональной сфере больных, страдающих одышкой, интерес представляют данные по исследованию нейробиологических основ депрессии. Принято считать, что основным анатомическим субстратом эмоций и

эмоциональных расстройств являются структуры головного мозга, входящие в состав лимбической системы: гиппокамп с проводящими путями, прозрачная перегородка (*septum pellucidum*), ядра миндалевидного комплекса (*amygdale*), поясная извилина (*gyrus cinguli*).

Современными методами нейроморфологии и прижизненной нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ПЭТ) у больных депрессиями выявлено расширение боковых желудочков мозга, уменьшение объема гиппокампа (особенно его белого вещества) и префронтальной коры, а также увеличение миндалин. Предполагается, что этот процесс является следствием цитотоксического действия ряда аминокислот (глутамат и некоторые другие) и стероидных гормонов. Гиппокамп уязвим, по сравнению с другими структурами мозга, так как в нем широко представлены глутаматергические связи, обеспечивающие возвратное и взаимное возбуждение пирамидных нейронов, тогда как система ГАМК-ергического возвратного торможения относительно слаба (*Stoll et al., Смулевич А.Б.*). Эти структурно-функциональные изменения в настоящее время обозначены термином "нейропластичность" и обратимы, по крайней мере, частично.

Одышка так же, как и боль — проявления тяжелых заболеваний. В терминальной части заболеваний одышка нарастает, в то время как боль выражается в меньшей степени. Многие больные страдают этими двумя изнурительными симптомами; чаще всего они встречаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, терминальных стадиях рака, спонтанном пневмотораксе, амиотрофическом латеральном склерозе. Хотя боль и одышка разнятся по своим чувственным ощущениям, имеется определенная схожесть в нейральных механизмах их возникновения.

Однако исследований по сочетанному проявлению боли и одышки явно недостаточно (*Nishino et al.*). Одышка и боль так же, как жажда, рвота и голод, являются сигналами тревоги, свидетельствующими о расстроенном физиологическом статусе организма. Подобного рода ощущение строго мотивирует адаптивное поведение в ситуации, угрожающей гомеостазу, или в ситуации, требующей от человека большего действия, чем простые рефлексy. Исследования в области изучения природы боли обогатилось новыми данными значительно, чем это пока достигнуто в области исследования одышки.

Существуют общие методологические подходы к исследованию боли и одышки. Однако есть и большая разница в природе возникновения этих симптомов. Подобно боли одышка является комплексным чувством. В последние годы большое внимание было уделено исследованию инструментов для обработки многообразной информации при возникновении боли. Боль может быть оценена многими инструментами. Наиболее распространен вопросник *McGill*. Позже него стали разрабатываться вопросники по оценке степени выраженности одышки (*Elliott et al., Simon*

et al.). Однако они не получили широкого клинического применения. Множественное измерение одышки провели *Wilson, R.C., Jones, P.W.* (1991).

Между болью и одышкой есть существенная разница. Одышка, по сравнению с болью, не носит продолжительного характера. Чувство нехватки воздуха не имеет анатомической локализации, в отличие от боли.

Человека беспокоит характер дыхания, и он обращается к врачу. Обычно врач уточняет интенсивность одышки, пытается выявить факторы, оказывающие влияние на ее возникновение. Однако врачи, как правило, не интересуются ощущениями, которыми сопровождается у больных появление одышки. Возможно, это связано с тем, что больному человеку порой трудно самому разобраться в болезненных ощущениях. Другим становится поведение врача, если пациента беспокоит боль. Он быстро уточняет ее локализацию, оценивает характер боли (острая, тупая, жгучая), ее иррадиацию и т. д. Необходимо отметить, что студенты не получают достаточных знаний о том, как правильно провести сбор анамнеза и жалоб пациента, которого беспокоит одышка. Больному трудно описать первые эпизоды астмы, сердечной недостаточности или эмболии в систему легочной артерии, трудно дать им полную характеристику. Мы можем описывать только те ощущения, которые пережили и опытом осознания которых уже обладаем (*Campbell A. Howell*). Необходимо исходить из того, что проблему уточнения характера одышки можно разрешить лишь с помощью языка общения между врачом и его пациентом.

При изучении боли были выделены 3 категории описательных образов:

- чувственное восприятие боли;
- локализация и поражение органа или системы при возникшей боли;
- оценка качества болевых ощущений.

Применительно к одышке этот подход в целом себя оправдал. Однако больший акцент делается на то, что одышка снижает физическую активность (вплоть до трудностей с личной гигиеной), имеет выраженную эмоциональную окраску, оказывает выраженное влияние на качество жизни.

Большую роль в исследовании одышки сыграл анализ ощущений, которые описываются больными в период ее возникновения.

Под словом "диспноэ" понимается целый ряд неприятных ощущений, возникающих у человека. Одышка часто описывается как чувство сдавленной грудной клетки, возросшее физическое усилие, которое необходимо приложить, чтобы дышать, укороченное дыхание, ощущение нехватки воздуха. Последние ощущения описываются также как "мало воздуха", "воздух поступает в недостаточном количестве"; дискомфорт в дыхании; состояние, подобное тому, которое возникает при длительной задержке дыхания (*Howell J.*). Чувство стеснения грудной клетки характерно для больных БА. Ощущение напряженного усилия при дыхании и тяжелой дыхательной работы возникают при

возрастающей вентиляции легких, особенно если оно продолжается длительное время. Чувство нехватки воздуха лежит в основе наиболее частых ощущений одышки в клинической практике. Подобно боли чувство нехватки воздуха вызывает дистресс. Волонтеры, которым в лабораторных условиях воспроизводилось чувство нехватки воздуха, описывают его как надвигающуюся смерть. В экспериментальных условиях ощущению нехватки воздуха они предпочитали боль. В регуляции дыхания превалирует уровень напряжения углекислоты. Когда напряжение CO_2 возрастает, активность моторного драйвера увеличивается, и, напротив, при снижении напряжения CO_2 рефлекторно снижается. Это происходит через вовлечение ствола головного мозга и респираторного центра. Повышение активности моторного драйвера приводит к увеличению вентиляции, что направлено на выведение избыточного количества углекислоты и восстановление физиологических параметров напряжения кислорода. Большую роль играют механорецепторы легких и грудной клетки, которые сигнализируют через вагальный и соматический афферентный путь об изменении параметров вентиляции. Хеморецепторы подключаются к процессу несколько позже. Так, восстанавливается физиологическое равновесие в кислороде и углекислоте. Чувство нехватки воздуха возрастает при возрастающем объеме вентиляции.

Чувство стеснения грудной клетки характерно для эпизода бронхоспазма у больных БА. Это ощущение может возникать изолированно или в комбинации с другими проявлениями одышки. Чувство работы/усилия может возникнуть при астме, эмфиземе, нейромышечных заболеваниях, для которых характерна усталость мышц. Ощущение работы и усилия связывают с афферентной передачей сигналов с респираторных мышц и восприятием их центрального мотонейрона.

Подобно боли язык, который используется для описания, уступает по своей выразительности тому, что можно наблюдать в практике ведения больных с одышкой. Существуют объективные трудности в стандартизации языка для описания боли и одышки. В исследовании одышки проведено мало повторных исследований, т. е. существует целый ряд объективных трудностей в исследовании ее механизмов.

Афферентные механизмы, ответственные за возникновение одышки, возможно, даже более сложны, чем это можно наблюдать при развитии боли. Одышка включает в себя несколько четко очерченных чувств: нехватка воздуха, чувство стеснения грудной клетки, напряженной работы и другие. Эти многообразные проявления одышки имеют соматическое, висцеральное происхождение; в процессе участвуют хеморецепторы, легкие, респираторные мышцы, возможно, как следствие разрядки респираторного моторного центра, находящегося в стволе головного мозга и в коре полушарий.

Одним из инструментов, который применяют для описания одышки, основан на описании ее интенсивности, качества и выраженности дискомфорта:

- измерение одышки — интенсивность (в какой степени вас беспокоит одышка?);
- качество (как вами воспринимается одышка?);
- дискомфорт (в какой степени одышка снизила вашу жизненную активность, повлияла на качество вашей жизни?).

В табл. 1 приводится анализ ощущений, описанный американскими пациентами. В будущем планируется проведение исследования подобного рода в России. В данном тексте приводится и английская версия, причиной чего является отсутствие валидации русской версии вопросов.

Первые попытки систематизировать ощущения, которые испытывает человек с одышкой, были получены

Таблица 1

Словник (язык) одышки

Мне трудно сделать вдох
(*My breath does not go in all way*)

Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать
(*My breathing requires effort*)

Я чувствую, как я задыхаюсь
(*I feel that I am smothering*)

Я чувствую, что мне не хватает воздуха
(*I fell a hunger for more air*)

Мое дыхание тяжелое
(*My breathing is heavy*)

Я не могу сделать глубокого вдоха
(*I cannot take a deep breath*)

Я чувствую, как мое дыхание останавливается
(*I feel out my breath*)

Моя грудь стеснена
(*My chest feels tight*)

Мое дыхание нуждается в более напряженной работе
(*My breathing requires more work*)

Я чувствую, как мое дыхание останавливается
(*I feel that my breath stops*)

Я чувствую свое трудное дыхание
(*I feel I am gasping for breath*)

Моя грудь сдавлена
(*My chest is constricted*)

Я ощущаю свое частое дыхание
(*I feel that my breathing is rapid*)

Мое дыхание поверхностное неглубокое
(*My breathing is shallow*)

Я чувствую, как я нуждаюсь в еще большем дыхании
(*I feel that I am breathing more*)

Я не могу сделать глубокого вдоха
(*I cannot get a deep breath*)

Я не могу выдохнуть до конца
(*My breath does not go out all the way*)

в лабораторных условиях на добровольцах; воспроизводились различного характера нагрузки, которые сопровождалось возникновением чувства одышки (*Simon et al.*). Волонтерам были предложены различные нагрузочные тесты на респираторную систему с тем, чтобы вызвать одышку. Так, им предлагалось выполнить тест с задержкой дыхания, дыхание с резистивной и эластической нагрузками, дыхание с повышением давления в конце выдоха; выяснялась толерантность к физической нагрузке, а также имитировалась рестрикция легочной ткани. Исследовалась и клиническая картина одышки при острой гиперкапнии. Таким образом, была собрана информация об ощущениях, которые появлялись при развитии одышки. Анализ позволил сформировать 8 кластеров, провести статистический анализ, установить специфичность и чувствительность каждого из признаков, формирующих клиническое проявление одышки. Это исследование не только позволило дать качественную оценку одному из признаков, формирующих одышку, но также дало возможность судить о физиологических механизмах их формирования. В последующем вопросник был распространен на больных с кардиопульмональными заболеваниями и достаточно активно исследовался у больных с застойной сердечной недостаточностью, БА, ХОБЛ и другими заболеваниями. Совпадение в формулировках своих ощущений во время развития одышки у больных и волонтеров превысило 79 %, что может рассматриваться как высокая валидность вопросника по оценке одышки (табл. 2).

В описании одышки имеет значение образовательный ценз человека, который позволяет ему более полно передать свои ощущения. Расовая принадлежность также оказывает влияние на чувственное восприятие одышки. Так, были проведены сравнительные исследования в афроамериканской и кавказской популяциях. В провокационном тесте с метахолином регистрировались субъективные ощущения у этих 2 категорий обследуемых. Афроамериканские пациенты отмечали чувство раздражения в носоглотке, в то время как в белой популяции было больше тех, кто осознавал развитие легкого бронхоспазма. Исследования распространенности одышки, проведенные в рамках Российского респираторного общества, выявили, что для российской популяции наиболее важным было разделение одышки и удушья, последнее рассматривалось как жизнеугрожающее состояние. Наиболее часто больные отмечали затруднение, которое у них появляется при вдохе; для неосложненных форм БА была типична жалоба на затруднение в дыхании, возникающее при выдохе. У больных с тяжелым течением бронхообструктивной патологии, с присоединением признаков дыхательной недостаточности появлялись жалобы на стеснение и тяжесть в груди. Особенно это было характерно для больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и патологией органов дыхания. Группа больных, склонных к неврозам, жалуется преимущественно на неудовлетворенность своим дыханием.

Таблица 2

Качественная характеристика кластеров
(по Simon et al., 1990)

Название кластера	Фраза, характерная для данного кластера
Частота (<i>Rapid</i>)	Меня беспокоит частое дыхание (<i>I feel my breathing is rapid</i>)
Выдох (<i>Exhalation</i>)	Мне трудно выдохнуть (<i>My breath does not go out all the way</i>)
Неглубокое дыхание (<i>Shallow</i>)	Мне трудно вдохнуть (<i>My breath does not go in all the way</i>)
Работа (усилия) (<i>Work</i>)	Мое дыхание требует напряжения (<i>My breathing requires effort</i>)
Удушье (<i>Suffocating</i>)	Меня беспокоит удушье (<i>I feel that I am smothering</i>)
Нехватка воздуха (<i>Hunger</i>)	Мне не хватает воздуха (<i>I cannot get enough air</i>)
Сжатие (<i>Tight</i>)	Моя грудь стеснена (<i>My chest feels tight</i>)
Тяжесть (<i>Heavy</i>)	Мое дыхание тяжелое (<i>My breathing is heavy</i>)

В британской популяции обратила на себя внимание частота описания: "одышка сопровождается чувством разбитости, утомления, усталости".

Словесное описание и физиологические процессы — наиболее сложные стороны исследования проблемы одышки. Хеморецепторы стимулируют дыхательный центр, когда развивается острая гипоксия или гиперкапния. Если отсутствуют органические причины повреждения грудной клетки, т. е. нет механической причины адекватной вентиляции легких, то этот стимул приводит к увеличению вентиляции, что сопровождается увеличением числа дыхательных экскурсий и минутной вентиляции. Кластер, характерный для подобной ситуации, включает в себя такие ощущения, как нехватка воздуха, потребность дышать больше, потребность в более энергичном дыхании. Хотя острое развитие гипоксии и гиперкапнии — типичная ситуация для возрастания вентиляции, одышка, ассоциированная с этими изменениями, в то же время не зависит от них. В экспериментальных условиях было показано, что появление одышки по времени опережает изменения в напряжении кислорода в артериальной крови. У детей, у которых наблюдалось развитие центрального апноэ вследствие гиповентиляции, не развивалось чувство одышки при задержке дыхания или моделировании острого гиперкапнического состояния.

Другим состоянием, при котором повышение активности дыхательного драйвера сопровождается одышкой и чувством нехватки воздуха, является тромбоэмболия в систему легочной артерии. Чувство нехватки воздуха может появиться при развитии у

больного человека острого бронхоспазма, при этом наблюдается нормальное напряжение кислорода и никогда не регистрировалось повышения напряжения углекислого газа.

Стимуляция легочных рецепторов вызывает различные эффекты. Так, стимуляция ирритантных, а также сосудистых рецепторов приводит к повышению минутной вентиляции легких, числа дыхательных экскурсий и к другим изменениям механики дыхания. Наиболее характерные изменения происходят при развитии бронхоконстрикции у больных БА; для них характерно появление одышки, в котором превалирует чувство стеснения в грудной клетке. Чувство напряженной работы во время дыхания возникает при большой группе кардиореспираторных заболеваний, которые объединяет повышенная нагрузка на дыхательные мышцы. БА, ХОБЛ, застой в малом круге кровообращения сопровождаются увеличением сопротивления в дыхательных путях. Дыхательный дискомфорт связывают с появлением чувства напряжения при дыхании, которое возрастает при выполнении любого типа работы. При возникновении этого типа одышки включаются центральные механизмы головного мозга, ответственные за формирование сигналов на моторные центры дыхательных мышц. При этой форме одышки часто возникает синдром утомления дыхательных мышц, с появлением которого связывают развитие дыхательной недостаточности. Однако следует подчеркнуть, что прямой зависимости между ощущением напряженного дыхания и работой дыхательной мускулатуры не отмечается. Это свидетельствует о том, что вентиляция зависит от автономного контроля дыхательного центра, в то время как чувство напряженного дыхания в меньшей степени контролируется дыхательным центром и больше находится под влиянием нейральной активности.

У пациентов с обструкцией дыхательных путей, возникающей в фазу выдоха, развивается гиперинфляция и накопление воздуха в периферических отделах дыхательных путей ("воздушная ловушка"). Респираторная активность лимитируется из-за выраженного мертвого пространства. Это возможно компенсировать за счет метаболических затрат, идущих на обеспечение вентиляционной функции легких. Обычные ощущения больных, у которых гиперинфляция играет ведущую роль в возникновении одышки, — беспокойство по поводу того, что они не могут сделать глубокий вдох, или из-за затрудненного дыхания в период вдоха.

У волонтеров максимальная физическая нагрузка лимитируется способностью сердца, как насоса, обеспечить кровью активно работающие мышцы, а также способностью мышц экстрагировать и утилизировать кислород из протекающей крови, для того чтобы обеспечить аэробный метаболизм. В конечном счете, в имбалансе между метаболической потребностью мышц и способностью сердца доставить оксигенированную кровь и лежит переход от аэробного к анаэробному пути метаболизма и накоплению в мышцах недоокис-

Характеристика основных жалоб на одышку при различных заболеваниях

Кластер	Жалобы
	ХОБЛ
Работа / усилие	Мое дыхание затруднено (51 %)
Работа / усилие	Я чувствую, как мое дыхание останавливается (49 %)
Работа/усилие	Я не могу вдохнуть (38 %)
	БА
Работа / усилие	Я не могу вдохнуть (50 %)
Стеснение в груди	Моя грудь стеснена (41 %)
Работа / усилие	Мое дыхание затруднено (29 %)
	Интерстициальные заболевания легких
Работа / усилие	Я чувствую, как мое дыхание останавливается (54 %)
Работа / усилие	Мое дыхание затруднено (35 %)
Частота	Меня беспокоит учащенное дыхание (30 %)
Работа / усилие	Я не могу вдохнуть (30 %)
	Застойная сердечная недостаточность
Работа / усилие	Мое дыхание затруднено (47 %)
Работа / усилие	Я чувствую, как мое дыхание останавливается (35 %)
Стеснение в груди	Моя грудь стеснена (29 %)
Вдох	Мне трудно вдохнуть (29 %)
Выдох	Мне трудно выдохнуть (29 %)
	Муковисцидоз
Стеснение в груди	Моя грудь стеснена (56 %)
Работа / усилие	Мне трудно дышать (44 %)
Работа / усилие	Я чувствую, как мое дыхание останавливается (33 %)
Тяжесть в груди	Я ощущаю тяжесть в груди (33 %)
	Нейромышечные заболевания
Работа / усилие	Мне трудно дышать (67 %)
Работа / усилие	Я не могу вдохнуть полной грудью (50 %)
Вдох	Мне трудно вдохнуть (33 %)
Частота	Меня беспокоит учащенное дыхание (33 %)
	Гипервентиляционный синдром
Работа / усилие	Я чувствую, как мое дыхание останавливается (63 %)
Работа / усилие	Мне трудно дышать (38 %)
Частота	Меня беспокоит учащенное дыхание (38 %)
Работа / усилие	Мое дыхание затруднено (38 %)

ленных продуктов метаболизма. Это состояние способно стимулировать метаболические рецепторы мышц, что может привести к появлению при одышке таких ощущений как тяжелое дыхание, тяжелый вдох или же потребность еще больше дышать. Необходимо помнить, что большинство больных с заболеванием сердца и легких ограничены в возможностях физической нагрузки. Они активно ее избегают, чтобы не появилось чувство дискомфорта при дыхании. Эти ощущения способны беспокоить больного человека в течение значительного времени, что может оказывать влияние на субъективное восприятие одышки.

Пациенты с заболеваниями сердца и легких часто имеют несколько патогенетических механизмов, приводящих к возникновению одышки. У больного человека могут быть самые разные клинические картины одышки.

Результатом проведенных работ явилось развитие такого направления как язык одышки и его адаптация к определенным заболеваниям.

БА как заболевание характеризуется воспалительным процессом дыхательных путей, увеличением реактивности гладких мышц и готовностью их к развитию констрикторных реакций. При более тяжелых стадиях заболевания развивается гиперинфляция и нарушается газообменная функция легких.

Активность дыхательного драйвера повышается во время астматического состояния, даже если газовый состав крови остается без изменения. Качественной характеристикой одышки в период обострения БА является чувство стеснения в груди. В случаях более тяжелого течения болезни, когда нарастают obstructive нарушения вентиляционной функции легких, у больных возникает чувство напряжения при дыхании, которое нарастает при физической работе. Чувство нехватки воздуха и неспособность глубоко вдохнуть свидетельствуют об очень тяжелом течении болезни. Таким образом, язык одышки при БА отражает патофизиологические изменения дыхательной системы и для опытного клинициста может дать ценную информацию о степени тяжести заболевания.

Следует подчеркнуть и другую особенность одышки при БА. При назначении бронходилататоров одышка быстро регрессирует, но в течение короткого времени функция дыхания остается неизменной. Восстановление функциональных параметров внешнего дыхания происходит позже того времени, как уже проявились положительные изменения в клинической картине одышки. Наконец, БА является той болезнью, при которой возникает удушье — крайняя степень тяжести одышки. Удушье может трансформироваться в астматическое состояние, которое, в свою очередь, может осложниться развитием гипоксической комы. Такие осложнения в течение БА относятся к числу urgentных и несут угрозу жизни больного человека.

Обструктивная болезнь легких характеризуется нарастающей гиперинфляцией легких. Этот процесс развивается медленно. Одышка развивается при далеко зашедших стадиях заболевания.

Больных ХОБЛ с появлением одышки больше беспокоит ее увеличение при работе и повышенное усилие, которое необходимо приложить для осуществления эффективного дыхания. По мере того как болезнь прогрессирует, появляется ощущение неспособности глубоко дышать, дыхание расстроено при вдохе, весь цикл дыхательных движений начинает беспокоить больного человека. Эти ощущения свидетельствуют о снижении инспираторного усилия как результата выраженной гиперинфляции.

Одышка может сопровождаться страхом, паникой, тревогой и болевым ощущением. Эти психоэмоциональные изменения приводят к увеличению вентиляции и повышают чувственное восприятие одышки вне зависимости от основных заболеваний, связанных с патологией сердца или легких. Синдром гиперинфляции приводит к развитию одышки у больных ХОБЛ. Для этой категории больных характерно развитие тревожно-депрессивного состояния. Выделяют его самостоятельную форму — гипervентиляционный синдром (ГВС), для которого характерно подчеркнутое чувственное восприятие дыхательного дискомфорта. Клиническая картина дополняется такими проявлениями, как пальпитация, болевое ощущение в грудной клетке, тревога, парестезии. Больному человеку кажется, что его состояние здоровья находится в периоде острейшего кризиса. Однако самое углубленное клиническое обследование не выявляет патологии со стороны сердца или легких. Этим больных беспокоит чувство неудовлетворенного вдоха, неспособность глубоко вдохнуть. Природа этого синдрома остается малоисследованной. Развитие ГВС может быть связано с особенностями психоэмоциональной сферы человека, или же он возникает под воздействием рефлекторного влияния, связанного с гипокапнией или действием механорецепторов грудной клетки и легких.

Астматические атаки затрагивают ту часть высших отделов центральной нервной системы, которая определяет настроение и поведение больного челове-

ка — "кластер настроения". При манифестации легочных заболеваний у больного преобладают панические и тревожные реакции.

Вопросник, который был разработан *Simon et. al.*, прошел апробацию и в дальнейшем был модифицирован под влиянием ответов больных и их интерпретации. Последующий этап был связан с исследованием вопроса по описанию одышки при различных заболеваниях. В табл. 3 приводятся сводные данные по характеристике одышки при различных заболеваниях.

Кластерный анализ выявил определенные закономерности. Так, работа / усилие носит универсальный характер, и все пациенты с разнообразными заболеваниями отметили, что интенсивность одышки возрастает с увеличением физической нагрузки; требуется прилагать большее усилие для того, чтобы дышать. Каждая из болезней или групп заболевания характеризуется при описании одышки 2 и более кластерами. Так, БА характеризуется стеснением в груди, в зависимости от выраженности одышки и физической активности, и тем усилием, которое необходимо приложить, чтобы ее преодолеть. Для интерстициальных легочных заболеваний характерны кластеры работа / усилие и жалоба на учащенное дыхание; для больных с нейромышечными заболеваниями более характерны кластеры, которые описывают затрудненность вдоха, усиление одышки при физической нагрузке, учащенное дыхание. Удушье, поверхностное дыхание, нехватка воздуха, по данному анализу, не ассоциированы с какой-то определенной группой заболеваний. Затрудненный выдох встретился только у больных с ХОБЛ и БА, в то время как затруднение вдоха встретилось практически во всех группах обследуемых больных. Однако следует подчеркнуть, что представленные данные получены от больных, которые находились в стабильном состоянии. Многие заболевания органов дыхания отличаются большой вариативностью в течение самой болезни, поэтому изменчива картина одышки; одышка может приобре-

Таблица 4

Классификация одышки по степени выраженности (тяжести)
(*Medical Research Council Grading System*, часто используется аббревиатура *MRC*)

Степень тяжести	Симптомы
0	Одышка не беспокоит, за исключением напряженного физического усилия
1	Одышка появляется при подъеме на небольшое возвышение или же когда приходится торопиться
2	Больной человек идет медленнее, чем люди его возраста, из-за того, что его беспокоит одышка, или же он вынужден остановиться, чтобы перевести дыхание из-за нарастающей одышки
3	Больной человек останавливается каждые 100 м из-за возникающей одышки или же через несколько мин после того, как он пошел
4	Больной человек остается дома из-за выраженной одышки, интенсивность ее резко возрастает даже тогда, когда он одевается или раздевается

Таблица 5

Визуальная аналоговая шкала
(модифицированная по Borg)

	Одышка выражена очень сильно
10	нестерпимо тяжело дышать
9	одышка выражена очень сильно
8	
7	одышка выражена сильно
6	
5	одышка выражена сильно, но терпеть можно
4	
3	одышка выражена; она средней степени тяжести
2	одышка беспокоит незначительно
1	одышка едва беспокоит
	Одышка не беспокоит

тать другую окраску в период обострения заболевания. Так, при БА ощущение удушья может носить доминирующий характер, определяя основную жалобу при одышке.

В международных клинических рекомендациях по ведению больных с одышкой врачам рекомендуется использовать критерии по оценке степени выраженности (тяжести) одышки. В табл. 4 приводится классификация, получившая наибольшее распространение в клинической практике и при проведении научных исследований.

Наконец, больному можно предложить аналоговую шкалу с тем, чтобы он сам определил степень выраженности одышки (табл. 5).

Бесспорно, достигнут значительный прогресс в изучении патофизиологических, нейроморфологических изменений у человека при возникновении того чувства, которое он обозначает как одышка. В конечном счете, под одышкой понимается дискомфорт, связанный с дыхательным актом. Для клиницистов большую пользу принесли исследования по анализу сенсорных механизмов одышки и особенно той части, которая касалась языка коммуникации врача и пациента. Однако следует признать, что накоплен большой фактический материал по изучению самых разнообразных механизмов одышки.

Трудно представить, чтобы в одном обзоре было возможно осветить все стороны этой масштабной клинической проблемы. Автор остановился на ее патофизиологических и клинических аспектах. Данный обзор

можно рассматривать в качестве побуждающего стимула для российских ученых-клиницистов к тому, чтобы не только русифицировать имеющуюся научную литературу на английском языке, но и провести собственные исследования по проблеме одышки. В лучших традициях отечественной медицины приоритетом всегда являлась клиническая практика. Вышеизложенная информация об инструментах оценки интенсивности, качества и дискомфорта одышки позволяет врачу, особенно начинающему, глубже понять больного и более эффективно помочь ему в тот период жизни, когда его преследует одно из самых неприятных ощущений, обозначенное словом "одышка".

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрисимов В.Н. Одышка и ассоциированные синдромы. Рязань; 2003.
2. Вотчал Б.Е. Патофизиология дыхания и дыхательная недостаточность. М.: Медицина; 1973.
3. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. М.: Медицина; 2003.
4. Смилевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2003. 29–37.
5. Татарников В.С. Роль ростральных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в регуляции активности дыхательного центра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1996.
6. Никитин О.Л. Механизм регуляции центральной инспираторной активности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1997.
7. Сергеева М.С. Роль ростральных вентро-медуллярных отделов в регуляции дыхательного ритмогенеза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань; 1997.
8. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 1021–1027.
9. Howell J. Respiratory sensation in pulmonary disease. In: Breathing: Hering-Breuer centenary symposium. London: J&A. Churchill; 1970. 287–295.
10. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277–299.
11. 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.
12. 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.
13. 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: 65–75.
14. Stoll A., Renshaw P., Yurgelun-Todd D., Cohen B. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? Biol. Psychiatry 2000; 48: 505–517.
15. Nishino T., Shimoyama N., Ide T., Isono S. Experimental pain augments experimental dyspnea, but not vice versa in human volunteers. Anesthesiology 1999; 91: 1633–1638.
16. Peiffer C.J., Poline B., Thivard L. et al. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (4): 951–972.
17. Banzett R.B., Mulnier H.E., Murphy K. et al. Breathlessness in humans activates insular cortex. Neuroreport 2000; 11 (10): 2117–2120.

Поступила 28.09.04