

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СТВОЛА МОЗГА  
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Альфред Ризванович Гайнутдинов, Георгий Александрович Иваничев,  
Радик Альбертович Якупов

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»,  
кафедра неврологии и рефлексотерапии, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, г.а.yakupov@mail.ru

Реферат: Изучена функциональная активность бульбарного отдела мозга у больных бронхиальной астмой различной степени методом регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов. При бронхиальной астме с респираторной мышечной недостаточностью выявлены нарушения функциональной активности понто-медуллярных и мезенцефальных отделов ствола мозга.

Ключевые слова: бронхиальная астма, слуховые вызванные потенциалы, функциональная активность ствола мозга.

БРОНХИАЛЬ АСТМАЛЫ АВЫРУЛАРДА МИ  
К•УС•СЕНЕ• ФУНКЦИОНАЛЬ АКТИВЛЫГЫ

Альфред Ризван улы Гайнутдинов, Георгий Александрович  
Иваничев, Радик Альберт улы Якупов

Казан дәүләт медицина академиясе, неврология һәм  
рефлексотерапия кафедрасы, 420012, Казан ш.һ.ре,  
Мөштәри урамы, 11, г.а.yakupov@mail.ru

Төрле дәрәҗәге бронхиаль астмалы авыруларда баш миенең бульбар өлешенең функциональ активлыгын кыска латентлы кузгатылган (китереп чыгарылган) ишетү потенциалларын теркәү ысулы ярдәмдә өйрәнгәннәр. Респиратор мускуллар зәгыйфьлеге күзәтелгән бронхиаль астма вакытында баш миенең кәүсәсендәге понто-медулляр һәм мезенцефаль өлешләренең функциональ активлыклары бозылу ачыкланган.

Төп төшенчәләр: бронхиаль астма, кузгатылган ишетү потенциаллары, ми кәүсәсенең функциональ активлыгы.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BRAINSTEM IN  
PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Gainutdinov Alfred Rizvanovich, Ivani chev George  
Alexandrovich, Yakupov Radik Albertovich

Kazan State Medical Academy, Chair of neurology and  
reflexotherapy, 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia,  
г.а.yakupov@mail.ru

In some patients with bronchial asthma the functional activity of bulbar brain section has been examined by brainstem auditory evoked potentials. It has been determined that patients with respiratory muscle deficiency have functional activity disturbances of ponto-medullary and mesencephalic structures of the brainstem.

Key words: bronchial asthma, auditory evoked potentials, functional activity of the brainstem.

Несмотря на данные, свидетельствующие о важной роли различных отделов нервной системы в патогенезе и оформлении клинической картины бронхиальной астмы (БА) [9,11], до настоящего времени мало изучено функциональное состояние надсегментарных (стволовых) структур мозга. Установлено, что центральный дыхательный механизм (ЦДМ) представляет собой совокупность нейронных группировок ствола мозга, которая через бульбоспинальные нейроны и нейроны грудных сегментов спинного мозга управляет сложным моторным актом дыхания [10]. В клинической электрофизиологии для оценки нейродинамических процессов в бульбарных отделах мозга с успехом применяется методика регистрации коротколатентных акустических вызванных потенциалов (КСВП). Согласно экспериментальным исследованиям, считается, что волна I представляет собой потенциал действия слухового нерва, волна II связана с активностью кохлеарных ядер (уровень мостомозжечкового угла), III — ядра верхней оливы (каудальная часть моста), IV — ядер латеральной петли (уровень моста), V — задних бугорков четверохолмия (уровень среднего мозга), VI — ядер медиального коленчатого тела (уровень зрительного бугра таламуса), VII — таламокортикальных проекций [14].

Несмотря на достаточные основания полагать, что отдельные фазы КСВП отражают влияние определенных специфических сенсорных структур ЦНС, считается упрощенным приписывать генерацию каждого из компонентов какой-то строго ограниченной клеточной группе или нейронной подсистеме [7]. В этой связи важно подчеркнуть, что данные мозговые структуры имеют двусторонние связи с бульбарными ядрами дыхательного центра и ретикулярной формацией (РФ) ствола мозга, которая обеспечивает

интегративно-координирующие функции дыхательной системы [8].

С учетом анатомо-функциональной организации ЦДМ весьма актуальной представлялась оценка функционального состояния бульбарных отделов мозга у больных БА методом регистрации КСВП.

Под наблюдением находились 67 больных БА: 30 женщин и 37 мужчин в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст —  $49,7 \pm 2,4$  года). У 18 больных БА была легкой степени, у 23 — средней, у 26 — тяжелой. Длительность заболевания составляла  $8,7 \pm 1,4$  года (от 2 до 16 лет). Контрольную группу составили 28 здоровых добровольцев (16 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 19 до 46 лет.

Наряду с неврологическим осмотром проводились тесты на выявление клинических признаков вентиляционной (ВН) и респираторной мышечной недостаточности (РМН). Для данных целей по специальному опроснику и шкале Борга [13] определяли интенсивность диспноэ, переносимость нагрузок в пределах повседневной жизни и условную степень дыхательной недостаточности. Кроме того, отмечали степень вовлечения вспомогательных дыхательных мышц в респираторный акт, наличие парадоксального втяжения межреберных промежутков и брюшных мышц на вдохе, болезненность мышечно-суставных структур торакального скелета.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали на легочном компьютерном анализаторе АД-02.1 («Медфизприбор», Казань) по кривым *поток-объем* форсированного выдоха и спирограмме. Оценивали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную (ФЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервные объемы вдоха и выдоха (соответственно РОвд., РОвыд.), частоту дыхательных движений (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), фракционное время вдоха ( $T_i/T_{tot}$ ), пик объемной скорости выдоха (ПОС), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), мгновенные объемные скорости выдоха ( $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ,  $MOC_{75}$ ). Методом перекрытия воздушного потока определяли бронхиальное сопротивление ( $R_{бр.}$ ).

Сократительную способность диафрагмы измеряли с помощью дифференциального блока давления ПДД-1000 («Медфизприбор» Казань) путем регистрации трансдиафрагмального давления ( $P_{di}$ ) и его компонентов: внутрижелудочного давления ( $P_{ga}$ ), внутрипищеводного

давления ( $P_{es}$ ). Измеряли трансдиафрагмальное давление при максимальном инспираторном усилии ( $P_{di\ max}$ ). С целью определения вклада диафрагмы в создание ДО и ЖЕЛ рассчитывали следующие отношения:  $P_{ga}/P_{es}$ ,  $P_{di}/P_{di\ max}$ . Вычисляли индекс “время-напряжение диафрагмы” ( $TT_{di} = P_{di}/P_{di\ max} \cdot T_i/T_{tot}$ ), где  $T_i/T_{tot}$  является фракционным отношением времени вдоха ( $T_i$ ) в длительности всего дыхательного цикла ( $T_{tot}$ ). Данный индекс отражает силовой резерв и устойчивость к утомлению [12].

Регистрацию и анализ КСВП проводили на электрофизиологическом комплексе “Keypoint” (Дания) в режиме ВАЕР. Частота стимуляции составляла 3,7 Гц, интенсивность — 60 дБ над порогом. Эпоха анализа — 10 мс от начала стимула. Число усреднений — 2000. Вызванные потенциалы (ВП) анализировали при спокойном дыхании, оценивали значения латентного периода, амплитуду и форму ВП.

На основании результатов клинко-функционального обследования нейромоторной системы дыхания все больные БА были подразделены на 2 группы: 1-ю составили 32 пациента без признаков РМН, 2-ю — 35 с ХОЗЛ, имевшим клинические признаки РМН.

Статистический анализ выполняли с помощью методов параметрической статистики [4].

Состояние ФВД больных 1-й группы соответствовало умеренным и значительным нарушениям бронхиальной проходимости на фоне легкого снижения ФЖЕЛ. При сравнении с показателями контрольной группы все параметры внешнего дыхания были снижены: ЖЕЛ — на 30,2%, ОФВ<sub>1</sub> — на 39,5%, ПОС — на 47,4%,  $MOC_{25}$  — на 60%,  $MOC_{50}$  — на 64%,  $MOC_{75}$  — на 68,2% (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно  $0,61 \pm 0,13$  кПа $\times$ с $\times$ л<sup>-1</sup>, у здоровых —  $0,26 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ). Анализ показателей трансдиафрагмального давления выявил небольшое снижение  $P_{di\ max}$ , в среднем на 13,7% ( $89 \pm 3,8$  мм Hg;  $p < 0,05$ ), некоторое уменьшение отношения  $P_{ga}/P_{es}$  ( $-0,44 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ), однако при этом индекс  $TT_{di}$  не превышал значений 0,068. Эти данные свидетельствовали о сохранении резерва диафрагмы к утомлению при некотором снижении ее максимальных силовых характеристик диафрагмы, а также о перераспределении активности между диафрагмой и вспомогательными дыхательными мышцами в сторону последних. В свою очередь, значения ФВД больных 2-й груп-

пы характеризовались резкими нарушениями бронхиальной проходимости на фоне умеренного и значительного снижения ФЖЕЛ. В частности, значения параметров форсированного выдоха были снижены: ФЖЕЛ — на 55,6%, ОФВ<sub>1</sub> — на 56,3%, ПОС — на 58,2%, МОС<sub>25</sub> — на 77%, МОС<sub>50</sub> — на 81,4%, МОС<sub>75</sub> — на 84,5% (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно  $0,8 \pm 0,14$  кПа $\times$ с $\times$ л<sup>-1</sup> ( $p < 0,001$ ). Анализ трансдиафрагмального давления выявил выраженное уменьшение значений Pdi max ( $58,8 \pm 3,66$  мм Hg;  $p < 0,001$ ) на фоне повышения Pga/Pes ( $-0,24 \pm 0,03$ ;  $p < 0,001$ ) и индекса TTdi ( $0,13 \pm 0,012$ ;  $p < 0,001$ ), что указывало на значительное падение сократительной способности диафрагмы, а также устойчивости ее к утомлению.

Результаты амплитудно-временных характеристик КСВП представлены в таблице.

больных БА 1-й группы мы не выявили. В этих условиях наблюдалось также возрастание амплитуды VI и VII пиков в среднем на  $37,5 \pm 4,1\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $41,0 \pm 4,3\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, у больных БА с признаками РМН отмечалось умеренное удлинение латентных периодов II — на  $9,7 \pm 0,56\%$  ( $p < 0,05$ ), III — на  $8,3 \pm 0,43\%$  ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования показали, что у больных БА имеет место изменение основных характеристик КСВП, которые зависят от выраженности вентиляционных нарушений и сократительной способности диафрагмы. Так, обнаруженный нами достоверный прирост амплитудных значений II и III пиков у части больных БА средней тяжести, вероятно, обусловлен активизацией дыхательных, ретикулярных и “молчащих” нейронов понтомедуллярной части мозгового ствола в ответ на

Таблица

Показатели КСВП у больных бронхиальной астмой

Показатели КСВП		Контроль (28 чел.)	БА легкой степени (18 чел.)	БА средней степени (14 чел.) без РМН	БА средней (9 чел.) и тяжелой степени (26 чел.) с РМН
I пик	A (в мкВ)	0,279±0,016	0,282±0,017	0,267±0,017	0,221±0,016
	L (в мс)	1,69±0,042	1,60±0,065	1,66±0,065	1,59±0,063
II пик	A (в мкВ)	0,325±0,026	0,348±0,027	0,410±0,027*	0,226±0,015*
	L (в мс)	2,56±0,062	2,61±0,064	2,64±0,064	2,79±0,064*
III пик	A (в мкВ)	0,432±0,026	0,461±0,028	0,540±0,028*	0,520±0,026*
	L (в мс)	3,64±0,090	3,62±0,092	3,72±0,094	3,92±0,100*
V пик	A (в мкВ)	0,615±0,034	0,607±0,035	0,594±0,035	0,418±0,027**
	L (в мс)	5,75±0,040	5,77±0,041	5,81±0,042	5,91±0,047*
VI пик	A (в мкВ)	0,320±0,030	0,312±0,031	0,330±0,032	0,440±0,031*
	L (в мс)	7,11±0,067	7,04±0,069	6,94±0,069	7,32±0,068
VII пик	A (в мкВ)	0,223±0,029	0,231±0,032	0,254±0,034	0,315±0,026*
	L (в мс)	8,20±0,072	8,14±0,071	8,28±0,073	8,36±0,074

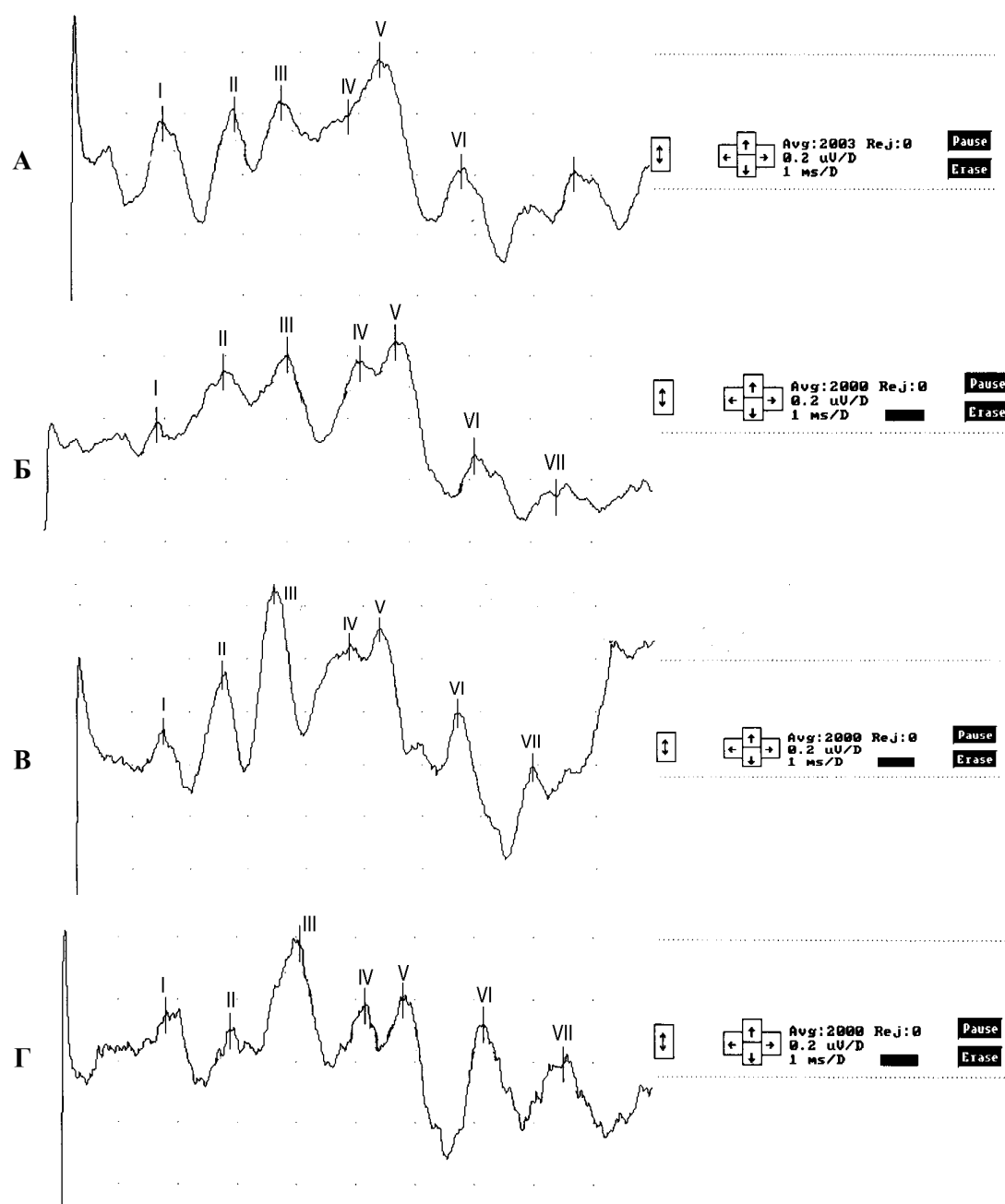
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  — достоверность различий по сравнению с контролем, A — амплитуда пика, L — латентность пика.

Анализ ВП не выявил достоверных различий их значений у больных БА легкой степени в сравнении со значениями контрольной группы (рис. 1а-б). У 14 больных БА средней тяжести (73%) без признаков РМН на фоне нормальных значений латенции ВП отмечалось достоверное увеличение амплитуды II и III пиков на 26,2% ( $p < 0,05$ ) и 25% ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 1в).

У 35 больных БА с РМН (у 9 — средней тяжести и у 26 — тяжелой) отмечалось достоверное падение амплитуды II и V пиков в среднем на  $28,9 \pm 3,9\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $31,2 \pm 2,3\%$  ( $p < 0,01$ ) соответственно (рис. 1г). В сравнении с контрольной группой прирост амплитуды III пика составлял  $23,0 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ), однако достоверного различия со значениями у

прогрессирующее увеличение сопротивления дыханию [2]. С учетом обширных проприобульбарных связей мы не исключаем, что именно через данные нейронные группировки происходит модуляция источников генерации II и III пиков КСВП [8].

Изменения амплитудно-временных характеристик ВП у больных БА с признаками РМН носили более выраженный характер. Так, обращало на себя внимание явное падение амплитуды II и V пиков КСВП, особенно у больных БА тяжелой степени. Известно, что мезенцефальная РФ оказывает облегчающее влияние на респираторные группировки продолговатого мозга [9, 15]. С учетом сопряженного падения II и



**Рис. 1. Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы мозгового ствола:**  
**А — здоровые; Б — больные БА легкой степени; В — средней; Г — тяжелой.**

V пиков можно предположить снижение возбудимости мезенцефальных структур мозга и ослабление их облегчающих влияний на медуллярные респираторные нейроны. Возможно, в падении амплитуды II и V пиков КСВП могли участвовать и супрабульбарные отделы мозга. Это предположение основывается на том факте, что у данных больных на фоне уменьшения II и V пиков наблюдалось одновременно увеличение амплитуды VI и VII пиков КСВП. Такая нейродинамика ВП свидетельствует о повышении

возбудимости нейрональных популяций таламокортикального уровня. Из литературных данных известно, что активизация лимбической коры и ряда таламических ядер сопровождается преимущественно тормозящими влияниями на активность бульбарных дыхательных нейронов [1, 6].

Определенной неожиданностью для нас было удлинение латентных периодов II, III и V пиков у больных БА тяжелой степени. Отсутствие у данных больных признаков органической патологии ЦНС при одновременном ухудшении

проведения по системам афферентации ствола мозга свидетельствует в пользу функционального нарушения баланса облегчающих и тормозных механизмов бульбарных и супрабульбарных структур. Однако мы не исключаем также нарушение нейронального гомеостаза, обусловленного гипоксемическими и гиперкапническими факторами. Ранее была установлена корреляция между снижением  $P_{di\ max}$  и парциальным напряжением углекислого газа крови  $P_{aCO_2}$  ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ), отношением  $P_{ga}/P_{es}$  и  $P_{aCO_2}$  ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ), а также достоверное падение парциального напряжения кислорода в крови —  $P_{aO_2}$  ( $p<0,01$ ) в условиях сократительной слабости диафрагмы у больных ХОЗЛ [5].

Таким образом, анализ амплитудно-временных параметров КСВП у больных БА показал, что в условиях высокого бронхиального сопротивления, сократительной слабости диафрагмы имеет место нарушение функциональной активности понто-медуллярных и мезенцефальных отделов ствола мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаваджян, О.Г. Реакции нейронов бульбарного дыхательного центра на раздражение переднего вентрального и медиального ядер таламуса / О.Г. Баклаваджян, Л.Б. Нерсеян, Н.К. Манукян // *Нейрофизиология*. — 1993. — Т. 1. — № 3. — С.218 —223.
2. Бреслав, И.С. Паттерны дыхания. — Л.: Наука.— 1984.
3. Бронхиальная астма [Под ред. А.Г.Чучалин] в 2 т. — М.:Агар, 1997. — Т.1 — 432 с.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

5. Гуков, Б.А. Клинические аспекты сократительной способности дыхательных мышц // *Современные проблемы клинической физиологии дыхания*. — Ленинград, 1987. — С.44—56.
6. Еськов, В.М. Роль тормозных процессов в генерации дыхательной ритмики / В.М. Еськов, О.Е. Филатова // *Нейрофизиология*. — 1993. — Т. 1, № 6. — С. 421—427.
7. Зенков, Л.Р. Центральные механизмы афферентации / Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук. — М.: Медицина. — 1985, 272 с.
8. Лиманский, Ю.П. Рефлексы ствола мозга. — Киев: Наук. Думка, 1987 — 240 с.
9. Нерсеян, Л.Б. Реакция дыхательных нейронов продолговатого мозга на пачечную стимуляцию гипоталамуса / Л.Б. Нерсеян, О.Г. Баклаваджян // *Физиол. журн. СССР*. — 1990. — Т. 76. — № 5. — С.604—611.
10. Федосеев, Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. — 336 с.
11. Физиология дыхания / Отв.ред. И.С. Бреслав и Г.Г. Исаев. — СПб: Наука, 1994. — 680 с.
12. Bellamare, F. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F. Bellamare, A.Grassino // *J. A. P.* — 1983. — Vol. 55, №1. — P.8—15.
13. Borg, GAV. Psychophysical basis of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exerc.* —1982. — Vol. 14, № 2. — P. 377—411.
14. Lev, A. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry / A. Lev, H. Sohmer // *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas-, Kehlk.-Heilk.* — 1972. — Bd. 201.— S.79—90.
15. Nori, T. Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurons // *Jap. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 16, № 4. — P.439—449.

Поступила 27.11.09.

