

профессор Б. Н. Бейн
НЕВРОПАТИЧЕСКИЕ БОЛИ

(Кировская государственная медицинская академия)

... «Боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления, классифицируется как хроническая» (определение Международной ассоциации по изучению боли, 1988).

Боль определяется как «неприятное ощущение с негативными эмоциональными переживаниями». Ноцицепция является жизненно необходимой для индивидуума, предупреждая его об опасности, о повреждающих воздействиях или внутреннем «поломе». В этом смысле «боль-сигнал» является физиологической афферентацией, имеющей приспособительное значение.

Существует и другой вид боли, которая при обретает хроническое течение, утрачивая связь с первопричиной и трансформируясь в «боль-болезнь». Такая боль вызывает тяжелые психоэмоциональные переживания, приводит к региональным и системным нарушениям микроциркуляции, является причиной вторичного иммунного дефицита и вызывает комплекс дезадаптивных реакций. Хроническая боль имеет патогенное значение для больных, способствует прогрессии соматических заболеваний и росту опухоли. В клинической практике эти больные являются резистентными к лечению, что обусловлено неполным представлением об анатомо-физиологических основах болевой системы и ее патологических состояниях.

Современные представления о строении и функции ноцицептивной системы

Ощущение боли возникает в связи с повреждением тканей при воздействии на них потенциально повреждающих стимулов. В то же время боль всегда субъективна, т. к. ее конечная оценка определяется не только характером и местом повреждения, природой повреждающего фактора, но и психологическим состоянием организма, его индивидуальным жизненным опытом.

Обычно инициация боли связана с возбуждением специализированных рецепторов боли - ноцицепторов (от слова *posse*, *posse* - вредить, повреждать), которые представляют собой свободные окончания тонких миелинизированных волокон типа Аβ и немиелинизированных афферентных волокон группы С. Считается также, что часть болевых импульсов возникает при чрезмерных раздражениях чувствительных рецепторов другой модальности (неболевых), включая входы органов чувств.

Первый нейрон болевой чувствительности находится в спинальном ганглии, располагаясь в межпозвоночном отверстии. Центральные отростки ганглиозных клеток образуют задние корешки, которые входят в вещество спинного мозга, где оканчиваются на вторичных ноцицептивных нейронах Кларка, лежащих как в поверхностных, так и глубоких пластинках задних рогов спинного мозга. После перекреста центральных волокон 2-ых нейронов в передней белой спайке формируется спино-таламический путь, проходящий в противоположном боковом канатике белого вещества спинного мозга. Достигнув головного мозга, афферентные волокна отдают коллатерали к ретикулярной формации ствола мозга и ядрам среднего мозга, после чего они оканчиваются в вентро-латеральном ядре зрительного бугра - третьем нейроне чувствительности. Здесь поступающая информация подвергается т. н. «биологическому контролю» со знаковой эмоциональной окраской (приятные, неприятные, индифферентные явления). Отсюда афферентный поток по таламо-кортикальному пути передается в кору больших полушарий, проходя через задние отделы внутренней капсулы. В коре происходит окончательное формирование болевого ощущения и сознательная оценка боли - субъективное отношение к боли, эмоциональное переживание боли и формирование болевого поведения (в т. ч. реакции избегания, отражения агрессии, устранения болевого фактора и др.). При этом боль по своей значимости сравнима с такими безусловными раздражителями, как голод и жажда. Т. о., с представленных позиций боль как специфический вид афферентации иницируется в поврежденных тканях организма и оформляется многоуровневой ноцицептивной системой в субъективное переживание индивидуума.

Согласно современным представлениям, головной мозг и при отсутствии периферической импульсации может самостоятельно генерировать различные ощущения, включая и боль. Наблюдая больных с полным перерывом спинного мозга, больных с болями в ампутированных конечностях, детей с врожденной амелией (отсутствием конечности), Р. Melsak (1998) показал формирование у них различных фантомных ощущений как болевого, так и не болевого характера. По мнению автора, в мозге происходит формирование образа «физического тела», на основании сенсорных сигналов с периферии, а также «фантомного» (виртуального) тела. «Фантомное тело» возникает в нейронных цепях ЦНС, связанных с лимбической системой и сомоторной корой. Предполагается, что ощущение собственного тела как точки ориентации в окружающей среде запрограммировано генетически и возникает прежде всего в мозге и лишь потом подкрепляется опытом.

Т. о., в новой редакции теоретических посылок боль - это многомерное ощущение, в восприятии которого участвуют 3 системы: сенсорно-детерминантная, мотивационно-аффективная и система, измеряющая интенсивность боли. Болевое ощущение окончательно продуцируется паттерном нервных импульсов, генерируемых нейрональной сетью мозга - нейроматриком. Обычно этот паттерн зависит от сенсорных сигналов с периферии - от места раздражения ткани, но он может формироваться независимо от них, автономно, т. к. является генетически запрограммированным. Исходя из новых представлений, эксперты Международной Ассоциации по изучению боли дали следующее определение боли: «Боль - это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Из определения следует, что «ощущение боли» может возникнуть и вне повреждения, вследствие особого психоэмоционального состояния человека. Т. о.,

интерпретация человеком болевого ощущения, его эмоциональная реакция и поведение могут не коррелировать с тяжестью повреждения.

Антиноцицептивная система

Организм, как сложно устроенная система, имеет множество механизмов компенсации, предупреждающих нарушение функционирования системы в целом и обеспечивающих сохранение жизнедеятельности. К ним относятся и противоболевые образования, модулирующие уровень боли, предупреждающие шокогенное ее воздействие на больного.

На периферическом уровне ослабление восприятия болевых сигналов осуществляется с помощью эндогенных опиоидных пептидов, которые продуцируются периферическими чувствительными нейронами и с током аксоплазмы достигают свободных нервных окончаний. Пониженная возбудимость ноцицептивных рецепторов, опиоидные пептиды т. о. регулируют порог возбуждения ноцицепторов, а также проведение потенциалов действия по ноцицептивным волокнам в ЦНС. Чтобы высвободить нейропептиды из клеток в поврежденном участке тканей, где разыгрывается воспалительная реакция с участием иммунной системы, привлекаются интерлейкин-1 и кортикотропинвысвобождающий фактор, что и приводит к местному обезболяющему действию в очаге повреждения (воспаления).

В случае значительного возбуждения периферических ноцицепторов и восходящего потока болевых импульсов - последний контролируется на входе в задние рога спинного мозга, где организована «система воротного контроля боли», концепция которой предложена лауреатом Нобелевской премии Р. Melzack. Согласно положениям теории «воротного контроля», действие афферентных импульсов может быть подавлено или усилено специальными тормозящими или облегчающими механизмами, в которых участвуют различные интраспинальные нейронные системы, в т. ч. нейроны желатинозной субстанции и супрасегментарные образования.

При длительной бомбардировке вторичных ноцицептивных нейронов болевыми стимулами возможно их перевозбуждение - сенситизация. При кратковременной боли залп ноцицептивных импульсов, поступающих в спинной мозг, может вызвать кратковременный разряд нейронов Кларка, обусловленный высвобождением глутамата на стыке аксонов первого нейрона со спинальными клетками. При продолжительном потоке болевых стимулов высвобождаются не только возбуждающие аминокислоты (типа глутамата и аспартата), но и возбуждающие нейропептиды (включая субстанцию Р). Совместное действие нейромедиаторов на мембрану ноцицептивных нейронов вызывает высокочастотные продолжительные разряды и состояние гиперчувствительности. Это проявляется в том, что нейроны даже на слабые раздражения отвечают интенсивной реакцией, что клинически проявляется гипералгезией. Включение нейропептидов в передачу возбуждения с болевых волокон на вторичные нейроны сопровождается активацией на их мембране специальных NMDA-рецепторов, чувствительных к возбуждающим аминокислотам. Выброс глутамата обуславливает открытие Ca^{2+} -каналов с инфлюксом ионов кальция внутрь клетки. При этом запускается каскад биохимических реакций с увеличением синтеза оксида азота (NO), который выходит в межклеточное пространство, пролонгируя выброс возбуждающих передатчиков из пресинаптических окончаний ноцицептивных афферентов, удлиняя ответы вторичных нейронов на импульсацию с периферии, что формирует патологический «порочный круг». Достигнутое состояние центральной гиперчувствительности 2-х болевых нейронов в связи с возбуждением NMDA-рецепторов является устойчивым феноменом. Благодаря «проторению» системы «воротного контроля», болевая информация достигает головного мозга. При этом включаются центральные звенья антиноцицептивной системы.

В головном мозге установлены 3 типа химической модуляции боли. Опиоидная анальгетическая система способна на определенное время «погасить» или ослабить боль с помощью нейропептидов - эндорфинов, энкефалинов и динорфинов, которые отличаются молекулами-предшественниками и кодируются определенным геном. Эти естественные лиганды найдены в ЦНС, в нейроэндокринных клетках гипофиза и надпочечников, а также в клетках иммунной системы - Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах. Другие антиноцицептивные системы связаны с медиаторами серотонином и дофамином, продукция которых в ответ на болевую импульсацию, уменьшает возбуждение центральных ноцицептивных нейронов. Существенное значение в восприятии боли имеет исходное состояние головного мозга и особенности личности пациента.

Структура и виды боли

В общей структуре боли выделяют 5 основных составляющих: 1. перцептуальный (сенсорный) компонент, позволяющий определить место повреждения (раздражения) ткани; 2. эмоционально-аффективный компонент, отражающий психоэмоциональную реакцию организма на повреждение; 3. вегетативный компонент, связанный с рефлекторным изменением тонуса симпатико-адреналовой системы, включением программы «тревоги» (alarm); 4. двигательный компонент, направленный на устранение повреждающих факторов (избегание боли, защитные действия); 5. когнитивный компонент - участвующий в формировании субъективного отношения к испытываемой в данный момент боли на основе накопленного жизненного опыта («болевая память»).

По временным параметрам и физиологической направленности различают острую (сигнал повреждения) и хроническую боль, приобретающую статус самостоятельной болезни.

В зависимости от патогенеза болевые синдромы подразделяются на соматогенные болевые синдромы, нейрогенные и психогенные болевые синдромы. Развитие неврогенных болевых синдромов связано с

непосредственным повреждением структур периферической и центральной нервной системы, участвующих в проведении ноцицептивных сигналов. В силу этого болевые клинические феномены, патогенез и лечебные мероприятия имеют специфические отличия от других вариантов происхождения боли.

Общая характеристика нейрогенной боли

Особенностью невропатических болей является то, что они, являясь симптомом раздражения нервной структуры, одновременно комбинируются с выпадением функции данного образования. В частности, после повреждения периферического нерва в зоне его иннервации развивается тотальная ана- или гипестезия, объективизируемая повышением порогов на укол или ноцицептивный электрический стимул. Через некоторое время, однако, у больных здесь же могут возникать парестезии, дизестезии и боли, как проявления возбуждения.

У больного синингомиелией с интрамедуллярной кистой на протяжении нескольких сегментов спинного мозга нередко возникают выраженные болевые ощущения в соответствующей кожной зоне, одновременно характеризующейся температурной и болевой анестезией.

При рассеянном склерозе ряд пациентов испытывают пароксизмальные лицевые боли интенсивного характера, сочетающиеся с онемением соответствующей половины лица. При этом на магниторезонансной томограмме выявляют очаги иммунного воспаления и демиелинизации нервных волокон в спиноталамическом тракте, в стволе мозга с вовлечением тригеминальной петли.

При локализации ишемического очага в области таламуса у больных, перенесших инсульт, нередко возникают тягостные односторонние боли, сочетающиеся с гемигипестезией на стороне, противоположной очагу церебрального поражения. При этом болевые явления носят характер гиперпатии: при нанесении символического раздражения кожи иглой болевое ощущение расплывается по типу «масляного пятна» от места укола, носит саднящий, неприятный оттенок. Наконец, спонтанные боли наблюдаются и при повреждении сенсомоторной коры, являющейся конечным пунктом восходящей ноцицептивной системы.

Т. о., нейрогенный болевой синдром возникает в различных отделах боль-проводящих путей и отличается от соматического болевого синдрома следующим:

1. боль имеет постоянный или пароксизмальный характер, обычно спонтанный (без явной внешней причины);

2. в зоне болезненности также выявляется сенсорный дефицит;

3. характерна аллодиния - появление боли при легчайшем раздражении кожи (проведении по коже иголкой);

4. выявляется феномен гипералгезии и гиперпатии;

5. характерны отраженные боли и патологическая ирритация болей;

6. наблюдается феномен «wind-up» - вызывание боли при повторных подпороговых раздражениях («суммация», киндлинг);

7. у разных пациентов выявляется полиморфизм болевых явлений, что обусловлено степенью и местом повреждения, причинным фактором, состоянием надсегментарных отделов мозга;

8. при частичном повреждении ноцицептивных путей чаще возникает периодическая пароксизмальная боль, подобно удару электрического тока, длящаяся несколько секунд; в случае полной денервации - боль чаще имеет постоянный, ноющий характер.

Патогенетические механизмы неврогенных болей

Развитие нейрогенных болей связано с морфофункциональными изменениями как в периферическом нерве, так и в ЦНС.

При повреждении нерва, как известно, возникает атрофия и гибель нервных волокон; при этом преимущественно гибнут немиелинизированные С-афференты. Вслед за дегенеративными изменениями начинается регенерация нервных волокон, которая всегда сопровождается спрутингом, вплоть до образования невромы. Структура нерва становится неоднородной, что является причиной нарушения проведения импульсов по нерву.

Основная роль в патогенезе невропатической боли принадлежит реактивному воспалению после повреждения нервных волокон. В частности, в эксперименте после аппликации адьюванта Фрейнда на седалищный нерв показано, что невропатическая боль обусловлена воспалительными изменениями аксона и миелиновой оболочки. Это подтверждалось наличием в месте аппликации макрофагов, цитокинов и интерлейкинов. Эндоневральное введение фактора роста нервов, фактора некроза опухоли провоцировало невропатическую боль, вызывая ноцицептивную гиперактивность афферентных волокон и периферическую сенситизацию. При раздражении нервных волокон или повреждении аксонов происходит гипервозбудимость и деполяризация сенсорных клеток в спинномозговом ганглии. При этом нейроны начинали продуцировать экзотическую активность. В реализации боли при периферических травматических невропатиях играют роль натриевые, а не глутаматные каналы, что подтверждено анальгезирующим действием инфузии лидокаина, в сравнении с блоком NMDA-рецепторов (амантадин) и плацебо. Посттравматическая аллодиния уменьшается также после инфузии аденозина, что указывает на участие аденозиновых рецепторов в контроле боли.

При тонких электрофизиологических исследованиях установлено, что генерация невромой спонтанной

эктопической активности вызвана нестабильностью мембранного потенциала, вследствие увеличения на мембране числа натриевых каналов. Эктопическая активность существенно отличается от нормальных разрядов. Если в норме длительность разряда ограничена продолжительностью стимула, то эктопический разряд имеет не только увеличенную амплитуду сигнала, но и большую продолжительность. В результате подобный разряд, возникший в одном нервном волокне, может активировать другие волокна. Подобное перекрестное возбуждение волокон или эфферентная передача сигнала наблюдается только в условиях патологии и является основой для дизестезии и гиперпатии.

На повышение фоновой активности поврежденных нервов существенное влияние оказывает увеличение чувствительности нервных волокон к механическим и химическим стимулам. Это расширяет диапазон раздражителей, способных вызвать генерацию потенциалов действия. Изменение возбудимости нервных волокон при повреждении происходит в течение первых 10 часов и во многом зависит от аксонального транспорта. Установлено, что блокада аксоотока поддерживает развитие механической чувствительности нервных волокон (гиперестезии).

Формирование центральной сенситизации при травме нервов или задних корешков приводит к увеличению спонтанной импульсной активности нейронов дорсального рога с появлением у них всплесков (пачек) высокочастотных разрядов, расширением рецептивных полей, повышением реактивности нейронов на периферические раздражения и удлинением времени после-разрядов. Одновременно с ростом нейрональной активности задних рогов спинного мозга регистрируется усиление активности нейронов в таламических ядрах - вентробазальном и парафасцикулярном комплексах, а также в соматосенсорной коре больших полушарий. При этом трансформация активности нейронов ноцицептивной системы при соматогенных и нейрогенных болевых синдромах имеют принципиальные различия. Структурой нейрогенного болевого синдрома, согласно Г. Н. Крыжановскому (1980, 1997), является агрегат взаимодействующих сенситизированных нейронов с нарушенными тормозными механизмами и повышенной возбудимостью - очаги перекрестного возбуждения. Такие агрегаты развивают длительную самоподдерживающуюся патологическую активность, автономную от афферентной стимуляции с периферии.

Другой механизм сенситизации центральных нейронов и формирования агрегатов патологически повышенного возбуждения обусловлен деафферентацией структур, осуществляющих проведение и обработку ноцицептивных сигналов на разных уровнях спинного и головного мозга. Так, перерезка задних корешков в эксперименте с деафферентацией спинного мозга приводит к возникновению высокочастотных «пачечных» разрядов в нейронах задних рогов. Схожая эпилептиформная активность зарегистрирована у людей с болевым синдромом после травмы нерва.

Формирование детерминантных структур - агрегатов гиперактивных нейронов - осуществляется синаптическими и несинаптическими механизмами. Одним из факторов образования ансамблей сенситизированных нейронов при повреждении нейрональных структур является возникновение в них устойчивой деполяризации нейронов, обусловленной следующим: 1. избыточным выделением возбуждающих аминокислот, нейрокинов и оксида азота; 2. дегенерацией первичных терминалей и трансинаптической гибелью нейронов дорсального рога с последующим глиозом; 3. дефицитом опиоидных рецепторов и их лигандов, контролирующего возбуждение ноцицептивных клеток; 4. повышением чувствительности тахикининовых рецепторов к своим лигандам - субстанции P и нейрокинину A.

Следующим условием образования агрегатов гиперактивных нейронов является подавление тормозных реакций, которые опосредуются глицином и ГАМК. Подтверждением этому служит вызывание боли в эксперименте с аппликацией стрихнина на дорсальную поверхность спинного мозга (стрихнин блокирует постсинаптическое глициновое торможение). Можно применить также бикакуллин или пикротоксин, блокирующие ГАМК-ергическое торможение дорсальных нейронов. Внутриспинальное введение стрихнина потенцирует боли при повреждении седалищного нерва. Дефицит спинального глицинового и ГАМК-ергического торможения возникает так же при локальной ишемии, приводящей к выраженной аллодинии и нейрональной гипервозбудимости. В условиях недостаточности тормозных механизмов и расторможенности нейронов обостряются синаптические межнейронные взаимодействия, происходит активация «молчащих» неактивных нейронов и объединение близлежащих сенситизированных клеток в единый агрегат.

При формировании нейрогенных болевых синдромов глубокие нейропластические преобразования затрагивают не только первичное ноцицептивное реле, но и высшие структуры болевой чувствительности. Их деятельность трансформируется настолько, что электростимуляция центрального серого вещества (одна из важнейших структур антиноцицептивной системы, которая эффективно используется для купирования болей у онкологических больных) не приносит облегчения пациентам с нейрогенными болями.

Т. о., в основе развития нейрогенных болевых синдромов лежат структурно-функциональные изменения, затрагивающие периферические и центральные отделы болевой чувствительности. Под влиянием повреждающих факторов возникает дефицит тормозных реакций, приводящих к развитию в первичном ноцицептивном реле мощного афферентного потока болевых импульсов, который сенситизирует супраспинальные болевые центры, дезинтегрирует нормальную работу антисистем и вовлекает их в патологические реакции. Происходящие при этом пластические изменения объединяют гиперактивные ноцицептивные структуры в новую патодинамическую организацию - патологическую алгическую систему, как основу болевого синдрома (Г. Н. Крыжановский, 1997).

Можно выделить следующие основные этапы патогенеза нейрогенных болевых синдромов: 1. образование неврома, участков демиелинизации в поврежденном нерве как периферических пейсмекеров патологического

электрогенеза с повышенной афферентной импульсацией; 2. возникновение повышенной механо- и хемочувствительности в нервных волокнах (гиперестезии); 3. появление «перекрестного» возбуждения в нейронах дорсальных ганглиев; 4. формирование агрегатов гиперактивных нейронов с самоподдерживающейся активностью в ноцицептивных структурах ЦНС; 5. системные нарушения в работе структур, регулирующих болевую активность.

Исходя из представлений о генезисе невропатической боли, можно предложить принципы лечения нейрогенных болевых синдромов: 1. подавление патологической активности периферического пейсмекера (в нерве, корешках) 2. прерывание болевого потока к ЦНС; 3. купирование деятельности агрегатов гипервозбудимых нейронов в ЦНС; 4. стимуляция антиноцицептивных механизмов на различных уровнях противолевой системы.

Лечение боли обеспечивается системным воздействием на различные звенья ноцицептивной системы: 1. местное воздействие (блокады анестетиками; местное введение опиоидов, гидрокортизона, неспецифических противоревматических препаратов; локальное применение физиотерапевтических средств, электростимуляция); 2. центральное влияние, в котором приоритетными средствами считаются антиконвульсанты и другие препараты, усиливающие тормозные реакции в ЦНС (бензодиазепины, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты возбуждающих аминокислот, периферические и центральные блокаторы натриевых каналов, антидепрессанты и нейролептики); физиотерапевтические методики, непосредственно воздействующие на церебральные образования антиноцицептивной системы (методика транскраниальной электростимуляции, лечебного электроанаркоза и др.). Кроме терапевтических приемов, используются и локальные нейрохирургические деструкции в пределах ноцицептивных путей, а также имплантация электродов для стимуляции противолевых образований. Одновременная блокада аллогенных механизмов на периферическом и центральном уровне позволяет более успешно купировать ранее incurable болевые синдромы, как-то тяжелые формы тригеминальной невралгии, постгерпетическая межреберная невралгия, каузалгия, посттравматическая авульсия (отрыв корешков плечевого сплетения от спинного мозга), фантомные болевые синдромы и др.