

ЛЕКЦИИ

© НАЗАРОВ И.П.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ (СООБЩЕНИЕ1)

И.П.Назаров

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.
И.П. Артюхов; кафедра анестезиологии и реаниматологии № 1 ИПО, зав. –
д.м.н., проф. И.П. Назаров

***Резюме.** В лекции разбираются современные аспекты патологической боли: механизмы, классификация, отличительные особенности патогенеза соматогенной, нейрогенной и психогенной боли, первичной и вторичной гиперплазии, а также особенности их лечения.*

***Ключевые слова:** патологическая боль, классификация, патогенез, лечение.*

Механизмы патологической боли

Каждый человек в своей жизни испытывал боль - неприятное ощущение с негативными эмоциональными переживаниями. Часто боль выполняет сигнальную функцию, предупреждает организм об опасности и защищает его от возможных чрезмерных повреждений. Такую **боль** называют *физиологической*.

Восприятие, проведение и анализ болевых сигналов в организме обеспечивают специальные нейрональные структуры ноцицептивной системы, входящие в состав соматосенсорного анализатора. Поэтому боль можно рассматривать как одну из сенсорных модальностей, необходимую для нормальной жизнедеятельности и предупреждающую нас об опасности.

Вместе с тем существует и *патологическая боль*. Эта боль делает людей нетрудоспособными, снижает их активность, вызывает психо-эмоциональные расстройства, приводит к региональным и системным нарушениям микроциркуляции, является причиной вторичных иммунных депрессий и нарушения деятельности висцеральных систем. В биологическом смысле патологическая боль представляет опасность для организма, вызывая целый комплекс дезадаптивных реакций.

Боль всегда субъективна. Конечная оценка боли определяется местом и характером повреждения, природой повреждающего фактора, психологическим состоянием человека и его индивидуальным жизненным опытом.

В общей структуре боли выделяют пять основных компонентов:

1. Перцептуальный - позволяет определить место повреждения.

2. Эмоционально-аффективный – отражает психо-эмоциональную реакцию на повреждение.
3. Вегетативный – связан с рефлекторным изменением тонуса симпато-адреналовой системы.
4. Двигательный – направлен на устранение действия повреждающих стимулов.
5. Когнитивный – участвует в формировании субъективного отношения к испытываемой в данный момент боли на основе накопленного опыта.

По временным параметрам выделяют острую и хроническую боль.

Острая боль – новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением. Как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Исчезает при устранении повреждения.

Хроническая боль – часто приобретает статус самостоятельной болезни. Продолжается длительный период времени. Причина этой боли в ряде случаев может не определяться.

Ноцицепция включает 4 основных физиологических процесса:

1. *Трансдукция* – повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности на окончаниях чувствительных нервов.

2. *Трансмиссия* – проведение импульсов по системе чувствительных нервов через спинной мозг в таламокортикальную зону.

3. *Модуляция* – модификация ноцицептивных импульсов в структурах спинного мозга.

4. *Перцепция* – финальный процесс восприятия передаваемых импульсов конкретной личностью с ее индивидуальными особенностями, и формирование ощущения боли (рис.1).

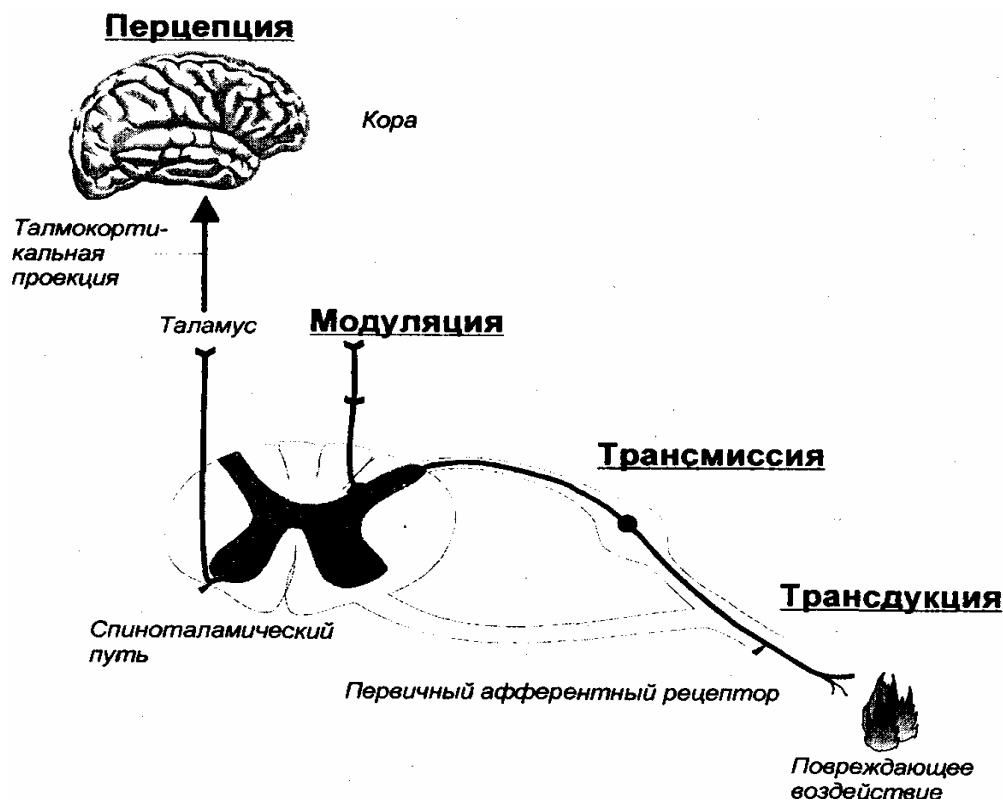


Рис. 1. Основные физиологические процессы ноцицепции

В зависимости от патогенеза болевые синдромы подразделяются на:

1. Соматогенные (ноцицептивная боль).
2. Нейрогенные (нейропатическая боль).
3. Психогенные.

Соматогенные болевые синдромы возникают вследствие стимуляции поверхностных или глубоких тканевых рецепторов (ноцицепторов): при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей. Клинически среди этих синдромов выделяют: посттравматический, послеоперационный, миофасциальный, боли при воспалении суставов, боли у онкологических больных, боли при поражении внутренних органов и многие другие.

Нейрогенные болевые синдромы возникают при повреждении нервных волокон в любой точке от первичной афферентной проводящей системы до кортикальных структур ЦНС. Это может быть результатом дисфункции самой нервной клетки или аксона вследствие компрессии, воспаления, травмы, метаболических нарушений или дегенеративных изменений. Пример: постгерпетическая, межреберная невралгия, диабетическая нейропатия, разрыв нервного сплетения, фантомно-болевой синдром.

Психогенные – в их развитии ведущее значение отводится психологическим факторам, которые инициируют боль при отсутствии каких-либо серьезных соматических расстройств. Часто боли психологической природы возникают вследствие перенапряжения каких-либо мышц, которое провоцируется эмоциональными конфликтами или психосоциальными проблемами. Психогенная боль может являться частью истерической реакции или возникать как бред или галлюцинация при шизофрении и исчезать при адекватном лечении основного заболевания. К психогенным относят боли связанные с депрессией, которые не предшествуют ей и не имеют какой-либо другой причины.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP – International Association of the Study of Pain):

«Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения».

Это определение свидетельствует о том, что ощущение боли может возникать не только при повреждении ткани или в условиях риска повреждения ткани, но даже при отсутствии какого-либо повреждения. Иными словами, интерпретация человеком болевого ощущения, его эмоциональная реакция и поведение могут не коррелировать с тяжестью повреждения.

Патофизиологические механизмы соматогенных болевых синдромов

Клинически соматогенные болевые синдромы проявляются наличием постоянной болезненности и/или повышением болевой чувствительности в зоне повреждения или воспаления. Пациенты легко локализуют такие боли, четко определяют их интенсивность и характер. Со временем зона повышенной болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. Участки с повышенной болевой чувствительностью к повреждающим стимулам называют зонами гипералгезии.

Выделяют первичную и вторичную гипералгезию.

Первичная гипералгезия охватывает поврежденные ткани. Характеризуется снижением болевого порога (БП) и болевой толерантности к механическим и термическим стимулам.

Вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения. Имеет нормальный БП и сниженную болевую толерантность только к механическим раздражителям.

Механизмы возникновения первичной гипералгезии

В зоне повреждения выделяются медиаторы воспаления, включающие брадикинин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), биогенные амины, пурины и ряд других веществ, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами ноцицептивных афферентов (ноцицепторами) и повышают чувствительность (вызывают сенситизацию) последних к механическим и повреждающим стимулам (рис.2).

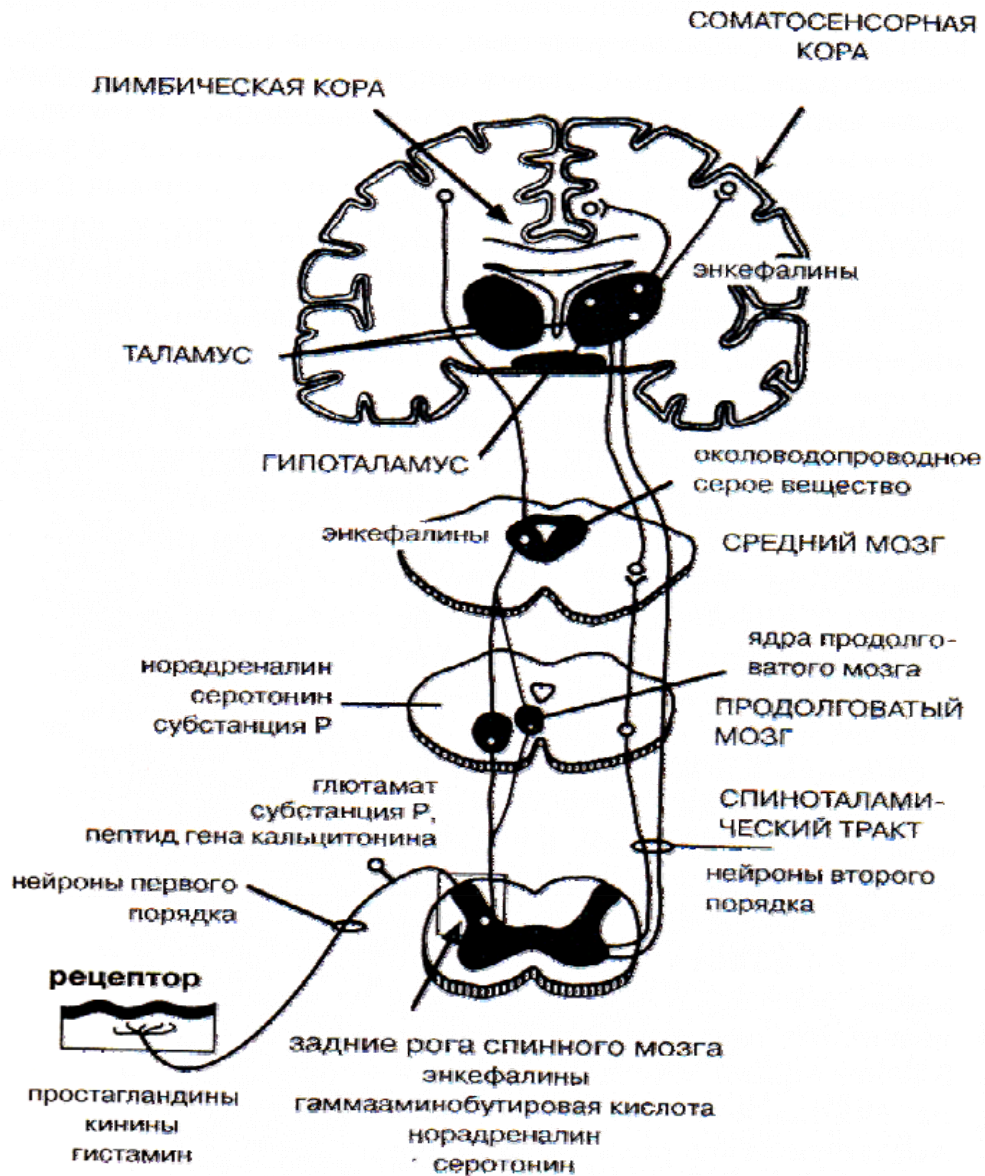


Рис. 2. Схема проводящих нервных путей и некоторых нейротрансмиттеров, участвующих в ноцицепции

В настоящее время большое значение отводится брадикинину, который оказывает прямое и не прямое действие на чувствительные нервные окончания. Прямое действие брадикинина опосредуется через β_2 -рецепторы и связано с активацией мембранной фосфолипазы С. Непрямое действие: брадикинин воздействует на различные тканевые элементы – эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы, стимулирует образование в них медиаторов воспаления (например, простагландинов), которые, взаимодействуя с рецепторами на нервных окончаниях, активируют мембранную аденилатциклазу. Аденилатциклаза и фосфолипаза С стимулируют образование фрагментов, фосфорилирующих белки ионных каналов. В результате, изменяется проницаемость мембраны для ионов – нарушается возбудимость нервных окончаний и способность генерировать нервные импульсы.

Сенситизации ноцицепторов при повреждении тканей способствуют не только тканевые и плазменные аллогены, но и нейропептиды, выделяющиеся из С-афферентов: субстанция Р, нейрокинин А или кальцитонин-генеродственный пептид. Эти нейропептиды вызывают расширение сосудов, увеличивают их проницаемость, способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландина E_2 , цитокининов и биогенных аминов.

На сенситизацию ноцицепторов и развитие первичной гипералгезии влияют также афференты симпатической нервной системы. Повышение их чувствительности опосредуется двумя путями:

- 1) за счет повышения сосудистой проницаемости в зоне повреждения и увеличения концентрации медиаторов воспаления (непрямой путь);
- 2) за счет прямого воздействия норадреналина и адреналина (нейротрансмиттеров симпатической нервной системы) на α_2 -адренорецепторы, расположенные на мембране ноцицепторов.

Механизмы развития вторичной гипералгезии

Клинически область вторичной гипералгезии характеризуется повышением болевой чувствительности к интенсивным механическим стимулам вне зоны повреждения и может располагаться на достаточном удалении от места повреждения, в том числе и на противоположной стороне тела. Этот феномен может быть объяснен механизмами центральной нейропластичности, приводящими к стойкой гипервозбудимости ноцицептивных нейронов. Это подтверждают клинико-экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что зона вторичной гипералгезии сохраняется при введении местных анестетиков в область повреждения и исчезает в случае блокады активности нейронов заднего рога спинного мозга.

Сенситизация нейронов задних рогов спинного мозга может быть вызвана различными видами повреждений: термическими, механическими,

вследствие гипоксии, острого воспаления, электрической стимуляции С-афферентов. Большое значение в сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов придается возбуждающим аминокислотам и нейропептидам, которые высвобождаются из пресинаптических терминалей под действием ноцицептивных импульсов: нейромедиаторы - глутамат, аспартат; нейропептиды – субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид и многие другие. В последнее время важное значение в механизмах сенситизации придается оксиду азота (NO), который в мозге выполняет роль нетипичного внесинаптического медиатора.

Возникшая вследствие повреждения тканей сенситизация ноцицептивных нейронов не нуждается в дополнительной подпитке импульсами из места повреждения и может сохраняться несколько часов или дней и после прекращения поступления ноцицептивных импульсов с периферии.

Повреждение тканей вызывает также повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов и в вышележащих центрах, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий.

Таким образом, периферическое повреждение тканей запускает каскад патофизиологических и регуляторных процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов.

Наиболее важные звенья патогенеза соматогенных болевых синдромов:

1. Раздражение ноцицепторов при повреждении тканей.
2. Выделение аллогенов и сенситизация ноцицепторов в области повреждения.
3. Усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии.
4. Сенситизация ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС.

В связи с этим *патогенетически обоснованным при соматогенных болевых синдромах считается применение средств, направленных на:*

1. *подавление синтеза медиаторов воспаления* – использование нестероидных и/или стероидных противовоспалительных препаратов (подавление синтеза аллогенов, снижение воспалительных реакций, уменьшение сенситизации ноцицепторов);
2. *ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС* – различные блокады местными анестетиками (предотвращают сенситизацию ноцицептивных нейронов, способствуют нормализации микроциркуляции в зоне повреждения);

3. активацию структур антиноцицептивной системы – для этого в зависимости от клинических показаний может быть использован целый спектр средств, снижающих болевую чувствительность и негативное эмоциональное переживание:

1) медикаментозные средства - наркотические и ненаркотические анальгетики, бензодиазепины, агонисты α_2 -адренорецепторов (клофелин, гуанфацин) и другие;

2) немедикаментозные средства – чрезкожная электронейростимуляция, рефлексотерапия, физиотерапия.

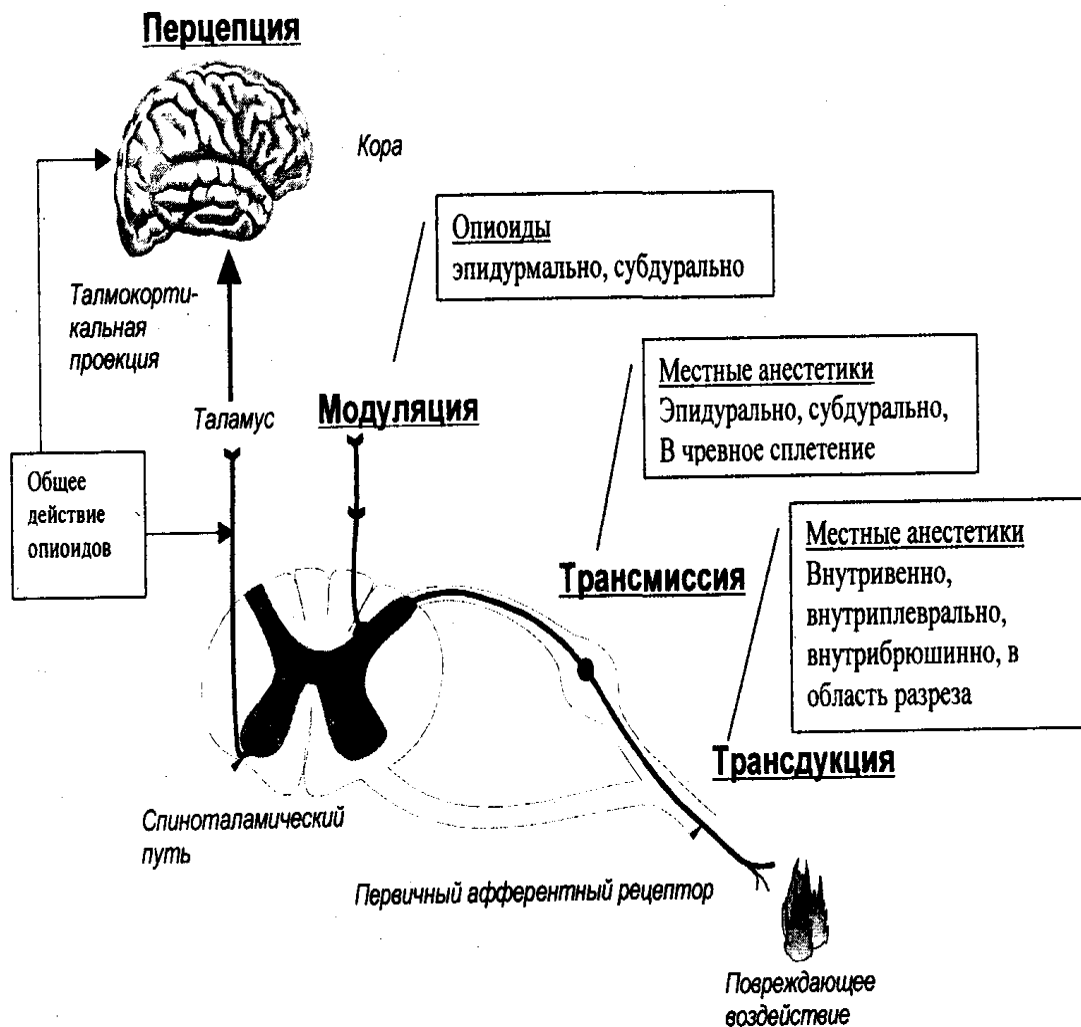


Рис. 3. Многоуровневая антиноцицептивная защита

Патофизиологические механизмы нейрогенных болевых синдромов

Нейрогенные болевые синдромы возникают при повреждении структур, связанных с проведением ноцицептивных сигналов независимо от места повреждения боль проводящих путей. Доказательством этого являются

клинические наблюдения. У пациентов после повреждения периферических нервов в области постоянной болезненности, помимо парестезии и дизестезии, отмечается повышение порогов на укол и болевой электрический стимул. У больных с рассеянным склерозом, страдающих также приступами болевых пароксизмов, склеротические бляшки обнаружены в афферентах спиноталамического тракта. У пациентов с таламическими болями, возникающими после цереброваскулярных нарушений, также отмечается снижение температурной и болевой чувствительности. При этом очаги повреждений, выявленные компьютерной томографией, соответствуют местам прохождения афферентов соматической чувствительности в стволе мозга, среднем мозге и таламусе. Спонтанные боли возникают у людей при повреждении соматосенсорной коры, являющейся конечным корковым пунктом восходящей ноцицептивной системы.

Симптомы, характерные для нейрогенного болевого синдрома: постоянная, спонтанная или пароксизмальная боль, сенсорный дефицит в зоне болезненности, аллодиния (появление болевого ощущения при легком неповреждающем воздействии: например, механическое раздражение кисточкой определенных кожных участков), гипералгезия и гиперпатия.

Полиморфизм болевых ощущений у разных пациентов обусловлен характером, степенью и местом повреждения. При неполном, частичном повреждении ноцицептивных афферентов чаще возникает острая периодическая пароксизмальная боль, подобная удару электрического тока и длящаяся всего несколько секунд. В случае полной денервации боли чаще всего имеют постоянный характер.

В механизме аллодинии большое значение придается сенситизации нейронов широкого динамического диапазона (ШДД-нейроны), которые одновременно получают афферентные сигналы от низкопороговых «тактильных» α - β -волокон и высокопороговых «болевых» С-волокон.

При повреждении нерва возникает атрофия и гибель нервных волокон (преимущественно гибнут немиелинизированные С-афференты). Вслед за дегенеративными изменениями начинается регенерация нервных волокон, которая сопровождается образованием невром. Структура нерва становится неоднородной, что является причиной нарушения проведения возбуждения по нему.

Зоны демиелинизации и регенерации нерва, невромы, нервные клетки дорзальных ганглиев, связанные с поврежденными аксонами, являются источником эктопической активности. Эти локусы ненормальной активности получили название эктопических нейрональных пейсмекерных мест, обладающих самоподдерживающейся активностью. Спонтанная эктопическая активность вызвана нестабильностью мембранного потенциала

вследствие увеличения на мембране количества натриевых каналов. Эктопическая активность имеет не только увеличенную амплитуду, но и большую продолжительность. В результате возникает перекрестное возбуждение волокон, что является основой для дизестезии и гиперпатии.

Изменение возбудимости нервных волокон при повреждении происходит в течение первых десяти часов и во многом зависит от аксонального транспорта. Блокада аксотока задерживает развитие механочувствительности нервных волокон.

Одновременно с увеличением нейрональной активности на уровне задних рогов спинного мозга в эксперименте регистрируется усиление активности нейронов в таламических ядрах – вентробазальном и парафасцикулярном комплексах, в соматосенсорной коре больших полушарий. Но изменения активности нейронов при нейрогенных болевых синдромах имеют ряд принципиальных отличий по сравнению с механизмами, приводящими к сенситизации ноцицептивных нейронов у пациентов с соматогенными болевыми синдромами.

Структурной основой нейрогенных болевых синдромов является агрегат взаимодействующих сенситизированных нейронов с нарушенными тормозными механизмами и повышенной возбудимостью. Такие агрегаты способны развивать длительную самоподдерживающуюся патологическую активность, для которой не обязательна афферентная стимуляция с периферии.

Формирование агрегатов гиперактивных нейронов осуществляется синаптическими и несинаптическими механизмами. Одним из условий образования агрегатов при повреждении нейрональных структур является возникновение устойчивой деполяризации нейронов, которая обусловлена:

- выделением возбуждающих аминокислот, нейрокининов и оксида азота;

- дегенерацией первичных терминалей и транссинаптической гибелью нейронов заднего рога с последующим их замещением глиальными клетками;

- дефицитом опиоидных рецепторов и их лигандов, контролирующих возбуждение ноцицептивных клеток;

- повышение чувствительности тахикининовых рецепторов к субстанции P и нейрокинину A.

Большое значение в механизмах образования агрегатов гиперактивных нейронов в структурах ЦНС отводится подавлению тормозных реакций, которые опосредуются глицином и гаммааминомасляной кислотой. Дефицит спинального глицинергического и ГАМК-ергического торможения возникает при локальной ишемии спинного

мозга, приводящей к развитию выраженной аллодинии и нейрональной гипервозбудимости.

При формировании нейрогенных болевых синдромов деятельность высших структур системы болевой чувствительности изменяется 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 болевыми синдромами (БС).

Таким образом, в основе развития нейрогенных БС лежат структурно-функциональные изменения в периферических и центральных отделах системы болевой чувствительности. Под влиянием повреждающих факторов возникает дефицит тормозных реакций, это приводит к развитию в первичном ноцицептивном реле агрегатов гиперактивных нейронов, которые продуцируют мощный афферентный поток импульсов, последний сенситизирует супраспинальные ноцицептивные центры, дезинтегрирует их нормальную работу и вовлекает в патологические реакции.

Основные этапы патогенеза нейрогенных болевых синдромов

- образование невром и участков демиелинизации в поврежденном нерве, являющихся периферическими пейсмекерными очагами патологического электрогенеза;
- возникновение механо- и хемочувствительности в нервных волокнах;
- появление перекрестного возбуждения в нейронах задних ганглиев;
- формирование агрегатов гиперактивных нейронов с самоподдерживающейся активностью в ноцицептивных структурах ЦНС;
- системные нарушения в работе структур, регулирующих болевую чувствительность.

Учитывая особенности патогенеза нейрогенных БС, оправданным при лечении данной патологии будет использование средств, подавляющих патологическую активность периферических пейсмекеров и агрегатов гипервозбудимых нейронов. Приоритетными в настоящее время считаются: антиконвульсанты и препараты, усиливающие тормозные реакции в ЦНС – бензодиазепины; агонисты рецепторов ГАМК (баклофен, фенибут, вальпроат натрия, габапентин (нейронтин)); блокаторы кальциевых каналов, антагонисты возбуждающих аминокислот (кетамин, фенцеclidин мидантан ламотриджин); периферические и центральные блокаторы Na-каналов.

**PATHOPHYSIOLOGY OF PAIN SYNDROME, PRINCIPLES OF
TREATMENT (MASSAGE 1)**

I.P. Nazarov

Krasnoyarsk state medical academy

The modern aspects of pain pathology (mechanisms, classification, distinctive features of pathogenesis of somatogenic, neurogenetic and psychogenic pain, primary and secondary hyperplasia) and also methods of treatment are available in this article.