Физиология боли. Патофизиология острой и хронической боли.

Общая характеристика боли

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов. Она причиняет страдания многим миллионам людей во всем мире, значительно ухудшая условия существования человека. Большая распространенность болевых синдромов оборачивается значительными материальными, социальными и нравственными потерями. Боль негативным образом влияет на качество жизни человека. Ее отрицательное влияние проявляется не только на самих пациентах, но и на их ближайшем окружении. Проблема боли из-за большой распространенности и многообразия форм является настолько важной и значимой, что во многих странах для лечения больных с острыми и хроническими болевыми синдромами созданы специализированные противоболевые центры и клиники.

 По своему биологическому происхождению боль рассматривается как физиологическое явление - сигнал опасности и неблагополучия в организме, направленный на мобилизацию защитных процессов, восстановление поврежденной ткани и нормальной жизнедеятельности. Без сохранности восприятия боли существование человека и животных невозможно. Ощущение боли формирует целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения. Несмотря на наличие неприятных ощущений, физиологическая боль полезна, она охраняет организм от повреждений. Однако положительное, физиологическое значение боль имеет только до тех пор, пока она выполняет сигнальную функцию и обеспечивает мобилизацию защитных сил организма. Как только сигнальная функция боли исчерпывается, боль превращается в повреждающий фактор, вызывая длительное страдание. Такую боль называют патологической. Врач часто имеет дело с патологической болью, она представляет опасность для организма, вызывая нарушение систем регуляции гомеостаза. Эта боль нередко делает людей нетрудоспособными, лишает их сил, вызывает страх и депрессию, нарушает микроциркуляцию, является причиной иммунной недостаточности и нарушения деятельности висцеральных систем.

Необходимо помнить, что грань, отделяющая физиологическую боль от патологической боли, достаточно условна и во многом определяется физическим и психическим состоянием человека. Степень ответных реакций организма и характер испытываемой боли во многом определяются не только самим повреждением, но и индивидуальным опытом человека, его отношением к повреждению. Так, одно и тоже раздражение в одних условиях может вызвать нестерпимую боль, в других – оказаться незамеченным.

Так что же такое боль? Группа экспертов Международной Ассоциации по Изучению Боли выработала следующее определение: ”Боль - это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения”. Данное 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. В последнем случае, определяющим в возникновении ощущения боли, является наличие психических расстройств, которые в значительной степени изменяют восприятие человека и в этих случаях болевое ощущение и сопровождающее его поведение могут не соответствовать тяжести повреждения.

Боль всегда субъективна и каждый человек испытывает ее по-своему. Одно и то же раздражение может восприниматься нашим сознанием по-разному. Восприятие боли зависит не только от места и характера повреждения, но и от условий или обстоятельств, при которых произошло повреждение, от психологического состояния человека, его индивидуального жизненного опыта, культуры, национальных традиций. На индивидуальное восприятие боли влияют пол, возраст, социальные факторы, этнические особенности, религия. Психологическое состояние, обусловленное производственными, семейными или социальными проблемами оказывает существенное влияние на переживание боли человеком. В рамках биопсихосоциальной модели, боль рассматривается как результат двустороннего динамического взаимодействия биологических (нейрофизиологических), психологических, социальных, религиозных и других факторов. Итогом такого взаимодействия будет индивидуальный характер болевого ощущения и форма реагирования пациента на боль. В соответствии с этой моделью, поведение, эмоции и даже простые физиологические реакции меняются в зависимости от отношения человека к происходящим событиям. Ощущение боли может сохраняться и поддерживаться, в том числе, и за счет ожидаемых неприятных последствий повреждения, которые часто преувеличиваются человеком, а в ряде случаев даже чрезмерно драматизируются. Персональная позиция и убеждения больного, его индивидуальные стратегии преодоления трудностей, а также его отношение к проводимому лечению влияют и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии. Иными словами, выраженность повреждения и интенсивность боли часто не коррелируют друг с другом. Болевое ощущение является следствием активации ноцицептивной системы. Это может произойти либо на уровне ноцицептивных рецепторов в тканях, либо на уровне ноцицептивных афферентов при повреждении периферических нервов, либо при поражении или дисфункции центральных ноцицептивных структур.

В конце ХХ века исследователями был совершен значительный прорыв в изучении механизмов боли. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена четкая связь между функцией афферентных А-дельта- и С-волокон и ощущениями боли у человека, прослежены основные восходящие пути и нервные структуры спинного мозга, ствола мозга, межуточного мозга и коры больших полушарий, осуществляющие передачу, обработку и восприятие болевой информации. Определены нейромедиаторы и нейромодуляторы болевых реакций. Продемонстрирована важная роль психологических факторов в оценке боли. На основании всех этих данных были сформулированы представления о ноцицептивной и антиноцицептивной системах (от латинского «nocere» - повреждать и «cepere» - воспринимать), являющихся морфо-функциональной основой регуляции болевой чувствительности.

**Ноцицептивная система**

Восприятие повреждающих раздражений осуществляется ноцицепторами – чувствительными рецепторами, которые ответственны за передачу и кодирование повреждающих стимулов. Ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания периферических А-дельта и С-волокон, тела которых располагаются преимущественно в спинномозговых узлах и узле тройничного нерва. Ноцицепторы широко представлены в коже, подкожной ткани, надкостнице, суставах, мышцах и во внутренних органах.

Ноцицепторы могут быть активированы сильным механическим стимулом (укол) или термическим раздражением (нагревание или охлаждение), а также действием ряда химических веществ (таких как медиаторы воспаления), вызывающих в минимальных концентрациях болевое ощущение. Из-за своей различной чувствительности к механическим, термическим и химическим стимулам ноцицепторы представляют гетерогенную группу. Некоторые ноцицепторы реагируют исключительно на химические стимулы, другие - на механические и/или температурные воздействия. Часть ноцицепторов («молчащие» ноцицепторы) в нормальных условиях не отвечают ни на один из этих раздражителей и становятся возбудимыми после повреждения или воспаления тканей. Химические вещества (альгогены), способные активировать ноцицепторы разделяют на три группы: тканевые альгогены, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении тканей их тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, АТФ), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота); альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин); и альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов (субстанция P, нейрокинин А, кокальцигенин).

В большинстве случаев альгогены реализуют свое возбуждающее воздействие на периферические окончания ноцицепторов посредством их взаимодействия с соответствующими мембранными рецепторами. Благодаря достижениям молекулярной биологии в настоящее время на мембране ноцицепторов идентифицированы рецепторы к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, капсаицину, ноцицептину, гистамину, иону водорода и др.

Распространение возбуждения от периферических терминалей ноцицепторов осуществляется посредством слабо миелинизированных А-дельта волокон и немиелинизированных – С-афферентов, входящих в состав смешанных соматических нервов. А-дельта волокна имеют достаточно большую скорость проведения (5-40 м/с) и, как предполагается, опосредуют немедленно возникающую «первичную» боль, которая носит характер острой, резкой, колющей. Тонкие С-волокна имеют меньшую скорость проведения (0,2-2 м/с). Считается, что они опосредуют «вторичную» отсроченную, жгучую, тупую боль.

Ноцицепторы, обеспечивающие распространение сигнала при помощи С-волокон (С-ноцицепторы), являются гетерогенными по своим функциональным свойствам. Одна группа С-ноцицепторов при активации способна выделять в иннервируемые ими ткани нейротрансмиттеры пептидной природы, такие как субстанция Р и кокальцигенин, которые вызывают вазодилятацию и повышают проницаемость сосудистой стенки. Вторая группа С-ноцицепторов не секретирует нейропептиды, но имеет на поверхности своей мембраны рецепторы, которые могут быть активированы молекулами АТФ, выделяющимися из поврежденных клеток.

Центральные отростки ноцицептивных нейронов, иннервирующих ткани туловища и лица, входят соответственно в составе задних корешков в спинной мозг или направляются в продолговатый мозг в составе чувствительного корешка тройничного нерва. В задних рогах спинного мозга и чувствительных ядрах тройничного нерва центральные отростки этих нейронов синаптически взаимодействуют с 3-мя типами нейронов, обеспечивающих дальнейшее распространение ноцицептивных сигналов. Первая группа нейронов представлена специфическими ноцицептивными нейронами, локализованными преимущественно в I пластине заднего рога. Эти нейроны возбуждается только повреждающими механическими и/или температурными стимулами. Они получают входы от А-дельта и С-афферентов и иннервируют все ткани тела (кожу, мышцы, суставы, висцеральные органы). Вторую группу нейронов составляют нейроны широкого динамического диапазона (ШДД-нейроны). Они получили это название из-за способности отвечать как на тактильные, так и ноцицептивные стимулы. Нейроны широкого динамического диапазона располагаются преимущественно в 5-7 пластинах дорзального рога.

Третья группа нейронов дорзального рога представлена тормозными интернейронами желатинозной субстанции (II пластина), которые, активируясь ноцицептивными и неноцицептивными стимулами, а также центральными нисходящими сигналами, изменяют возбудимость клеток первых двух групп. Авторы теории “воротного контроля боли” Рональд Мелзак и Патрик Уолл (1965) придавали ведущее значение в механизмах торможения боли именно этим нейронам. Основное положение этой теории заключается в том, что нейроны желатинозной субстанции, активируясь “неболевыми” (тактильными и проприоцептивными) импульсами, приходящими с периферии по толстым низкопороговым А-бета волокнам или нисходящими импульсами из супраспинальных центров головного мозга, обеспечивают торможение ШДД нейронов, и тем самым ограничивают прохождение ноцицептивных сигналов в структуры головного мозга.

Центральные волокна нейронов 1-ой и 2-ой групп формируют восходящие тракты (спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический), осуществляющие проведение ноцицептивных сигналов к различным отделам головного мозга.

Спиноталамический тракт образуют аксоны, нейроны которых лежат в I, V-VII пластинах серого вещества заднего рога. После перекреста в передней комиссуре волокна переходят на противоположную сторону спинного мозга и в составе переднелатерального канатика поднимаются вверх и оканчиваются в ядрах таламуса. Ноцицептивным нейронам спиноталамического тракта придается важное значение в формировании сенсорно-дискриминативного компонента боли, обеспечивающего восприятие места и характера повреждения.

Спиноретикулярный тракт берет начало от аксонов, нейроны которых лежат преимущественно в VII и VIII пластинах и отчасти в I, V и Х пластинах серого вещества спинного мозга. Большинство волокон спиноретикулярного тракта составляют аксоны полимодальных ШДД-нейронов. Терминали этих нейронов оканчиваются в медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга (ретикулярном гигантоклеточном ядре, парагигантоклеточном ядре и большом ядре шва). Восходящие проекции от этих ядер направляются к интраламинарным ядрам таламуса, а другая субталамическая ветвь распределяется в структурах лимбической системы (миндалине, гиппокампе, гипоталамусе). В функциональном отношении спиноретикулярному тракту отводится важная роль в проведении сигналов, ответственных за развитие сложных реакций, сопровождающихся выраженными эмоциональными, вегетативными и двигательными проявлениями болевого поведения.

Спиномезенцефалический тракт также как и спиноталамический образован аксонами нейронов I и V-VII пластин заднего рога. Основная часть аксонов спиномезенцефалического тракта оканчивается в покрышке среднего мозга, центральном сером веществе ствола мозга и интраламинарных ядрах таламуса. Учитывая тот факт, что большинство этих аксонов оканчивается в структурах, контролирующих проведение болевых сигналов, было высказано предположение о том, что нейроны этого тракта участвуют не только в реализации мотивационных, эмоциональных и вегетативных компонентов болевой реакции, но и связаны с активацией антиноцицептивных структур головного и спинного мозга, осуществляющих нисходящее торможение спинальных ноцицептивных нейронов.

Повреждения переднебоковых канатиков спинного мозга, где проходят волокна спиноталамического, спиноретикулярного и спиномезенцефалического трактов вызывают снижение болевой и температурной чувствительности ниже места повреждения.

 Большое значение в анализе ноцицептивных сигналов принадлежит соматосенсорным (вентробазальный комплекс), неспецифическим (интраламинарные ядра) и ассоциативным (задняя группа ядер, медиодорзальное ядро) ядрам таламуса. Многие нейроны вентробазального комплекса таламуса по своим свойствам относятся к специфическим ноцицептивным нейронам, что позволяет считать вентробазальный комплекс частью системы идентификации и локализации болевых стимулов.

Интраламинарным ядрам таламуса отводится важная роль в механизмах развития плохо локализуемой «протопатической», диффузной боли. Об этом свидетельствуют и клинические наблюдения. Хирургическое стереотаксическое разрушение интраламинарных ядер у людей, страдающих невыносимыми хроническими болями (например, при онкологических заболеваниях), приводит к купированию болей за счет устранения тягостного эмоционального компонента, сопровождающего болевой синдром. При этом, не происходит изменений ощущений прикосновения, укола или температуры, которые, напротив, могут исчезать или ослабевать при повреждении вентробазального комплекса зрительного бугра, например, при кровоизлиянии в эту область. Нейроны задней группы ядер таламуса способны одновременно реагировать как на возбуждение ноцицепторов, так и рецепторов других сенсорных систем (зрительной и слуховой). Задняя группа ядер, имеющая тесные связи с теменной ассоциативной корой, принадлежит к таламо-париетальной ассоциативной системе мозга. Ассоциативные системы мозга имеют особое значение в определении биологической значимости внешне-средовых стимулов и выработке адекватных ответных реакций на них. Поэтому значение задней группы ядер заключается в координации сложных комплексных эмоционально-мотивационных, двигательных и вегетативных реакций, возникающих в ответ на повреждающий раздражитель.

Медиодорзальное ядро таламуса входит в таламо-фронтальную ассоциативную систему мозга, имеющую отношение к формированию адекватного поведения. Нейроны медиодорзального ядра изменяют свою активность при ноцицептивных раздражениях с достаточно широких рецептивных полей, а его разрушение ослабляет выраженность отрицательного эмоционального переживания при болевом синдроме.

Из таламических ядер болевые сигналы поступают в кору больших полушарий, которая является высшим интегративным звеном ноцицептивной системы. Большое значение в анализе ноцицептивной информации отводится соматосенсорной коре, коре островка, передней части поясной извилины, префронтальным отделам коры больших полушарий и задней части теменной коры. Соматосенсорные отделы коры больших полушарий осуществляет оценку болевых сигналов, формируя ощущения, связанные с локализацией, интенсивностью и характером болевого ощущения. Ассоциативные области коры больших полушарий (кора островка, передняя часть поясной извилины, префронтальная кора и задняя часть теменной коры) обеспечивают формирование психических компонентов переживаемой боли и связанных с ней адекватного поведения. Эти выводы были сделаны на основании клинических исследований, в которых анализировались особенности болевого восприятия у людей при изолированном повреждении соответствующих участков коры в результате проникающих ранений головы, инсультов, опухолей или хирургических вмешательств для лечения больных с хроническими болевыми синдромами. Например, у пациентов, подвергшихся операции префронтальной лоботомии (разрушение связей лобной доли с другими отделами коры и подкорковыми структурами), которая раньше проводилась для устранения непереносимых болей, отмечается только исчезновение или снижение тяжести эмоционального компонента боли, в то время как собственно ощущение боли оставалось практически неизменным. Другими словами, они чувствовали боль, но она их не беспокоила. Аналогичные результаты были получены и при повреждении поясной извилины или волокон, осуществляющих связь зрительного бугра с префронтальной корой и передней частью поясной извилины коры больших полушарий. В свою очередь, корковые отделы имеют тесные двусторонние связи с таламическими ядрами, структурами лимбической системы (гиппокамп, свод, перегородка, энторинальная кора), ретикулярной формацией ствола мозга, гипоталамусом. Такая организация ноцицептивной системы в условиях повреждения обеспечивает включение не только сенсорных и мотивационно-аффективных компонентов боли, но и механизмов памяти, вегетативных реакций. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей в себя сеть периферических ноцицепторов в чувствительных ганглиях и ноцицептивных нейронов, расположенных во многих структурах центральной нервной системы. Современные представления о многоуровневой иерархически организованной ноцицептивной системе отвергают бытовавшее ранее мнение о неком “болевом центре”, как отдельно локализованной в головном мозге морфологической структуре (Рис. 2).

Рисунок 2. Ноцицептивная система



Ноцицептивная система представляет собой сложноорганизованную сеть нейронов, отвечающих на повреждающие стимулы и располагающихся в спинномозговых ганглиях и различных структурах ЦНС, начиная от задних рогов спинного мозга и заканчивая корой больших полушарий.

Нейрохимические механизмы ноцицепции

 Активация периферических терминалей ноцицепторов в условиях повреждения тканей осуществляется химическими веществами (альгогенами) при помощи рецептор-опосредованного механизма.

Тканевые альгогенывыделяются во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, АТФ), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота).

 В другую группу входят альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин), которые, выделяясь из крови в ткани, взаимодействуют с ноцицепторами локально в области повреждения.

 Третью группу составляют альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов (субстанция P, нейрокинин А, кокальцигенин).

 В большинстве случаев альгогены реализуют свое возбуждающее воздействие на периферические окончания ноцицепторов посредством их взаимодействия с соответствующими мембранными рецепторами. Благодаря достижениям молекулярной биологии в настоящее время на мембране свободного нервного окончания ноцицепторов идентифицированы рецепторы к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, капсаицину, ноцицептину, гистамину, иону водорода.

 Ноцицепторы могут быть активированы не только антероградно при повреждении тканей, но и ретроградно в результате воздействия патологического процесса на чувствительные корешки или периферические нервы. В этом случае из периферических терминалей С-ноцицепторов в ткани выделяются нейрокинины – субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин, которые не только расширяют кровеносные сосуды, но и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альгогенов. Одновременно они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, что приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления и усилению активности ноцицепторов.

 В центральной нервной системе среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наиболее важное значение в активации ноцицептивных нейронов отводится возбуждающим аминокислотам (глутамат, аспартат),а также субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину.

 Возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат) содержатся более чем в половине нейронов спинномозговых ганглиев и высвобождаются из их центральных пресинаптических терминалей в задних рогах спинного мозга под действием ноцицептивных импульсов. Прямое введение глутамата или аспартата в задние рога спинного мозга вызывает у животных появление болевых реакций. Возбуждающие аминокислоты взаимодействуют с несколькими подтипами глутаматных рецепторов. Это прежде всего NMDA-рецепторы (N-метил-D-аспартат), AMPA–рецепторы (a-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота), а также mGluR-рецепторы (метаботропные глутаматные рецепторы).

 Считается, что реализация физиологических реакций, в том числе и болевых (например, защитный рефлекс отдергивания) при выделении глутамата опосредуется через AMPA-рецепторы, в то время как NMDA-рецепторы обеспечивают развитие длительной гиперактивности ноцицептивных нейронов, что может лежать в основе развития патологической боли.

 Среди многочисленных высокомолекулярных соединений наибольшее значение в активации ноцицептивных нейронов принадлежит субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину.

Кокальцигенин(или кальцитонин ген родственный пептид) определяется в большинстве ноцицепторов и обеспечивает возбуждение ноцицептивных нейронов заднего рога при термических, механических и химических повреждающих воздействиях. Синтез данного пептида ноцицепторами резко увеличивается при воспалении периферических тканей.

Субстанция Рчасто (более чем в 90%) обнаруживается в ноцицепторах, содержащих глутамат. При повреждающем раздражении тканей механическими и термическими стимулами или при электрической активации С-ноцицепторов концентрация субстанции Р в задних рогах спинного мозга резко возрастает. Субстанция Р относится к семейству тахикининов или нейрокининов и, выделяясь из центральных терминалей ноцицепторов, взаимодействует с нейрокининовыми рецепторами 1-го типа (NK1). При взаимодействии с NK1-рецепторами субстанция Р формирует в ноцицептивных нейронах заднего рога длительный возбуждающий постсинаптический потенциал. Экзогенное введение субстанции Р в задние рога спинного мозга вызывает у животных болевое поведение, и наоборот, введение антагонистов NK1-рецепторов снижает частоту разрядов ноцицептивных нейронов в ответ на повреждающие периферические стимулы.

Нейрокинин Атакже как и субстанция Р, выделяясь из центральных терминалей ноцицепторов в ответ на механические, термические и химические болевые стимулы, возбуждает NK2-рецепторы ноцицептивных нейронов спинного мозга. Введение в спинной мозг нейрокинина А усиливает у животных болевые реакции, в то время как местное воздействие селективными антагонистами NK2-рецептов тормозит ноцицептивные нейроны.

 Важное значение в механизмах активации ноцицептивных нейронов придается оксиду азота (NO) - внесинаптическому медиатору, свободно проникающему через клеточную мембрану. Оксид азота образуется в нейронах из L-аргинина при NMDA-индуцируемом возбуждении в результате активации нейрональной NO-синтазы. Повышение активности NO-синтазы в задних рогах спинного мозга отмечается после воздействия сильными ноцицептивными стимулами. Считается, что NO выделяясь из нейронов задних рогов, взаимодействует с центральными терминалями С-ноцицепторов и усиливает выброс из них глутамата и нейрокининов.

Антиноцицептивная система мозга

 Деятельность сложноорганизованной ноцицептивной системы человека и животных контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов или антиноцицептивной системой.

 Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества (ЦСВ), ядер покрышки среднего мозга вызывает обезболивание у человека и животных.

 Между структурами антиноцицептивной системы существуют тесные анатомические двусторонние связи, объединяющие отдельные образования в единую сеть и обеспечивающие избирательное включение нейрохимических механизмов торможения боли.

 Активируясь ноцицептивными сигналами, структуры антиноцицептивной системы при помощи петли обратной связи угнетают передачу болевых импульсов, осуществляя торможение ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, ретикулярной формации, ядрах таламуса (Рис.3).

 В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается опиоидергической, серотонинерической, норадренергической и каннабиноидной системам мозга.

Опиоидергическая системамозга образована нейронами, тела и отростки которых содержат опиоидные пептиды. Многие из них, такие как бета-эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, динорфин, эндоморфины обладают обезболивающим действием. Свою функцию опиоидные пептиды реализуют через опиоидные рецепторы, расположенные на мембранах ноцицептивных нейронов. Активация мю- (m), дельта- (d)и каппа- (k) рецепторов приводит к стойкому торможению ноцицептивных нейронов и развитию анальгезии. Для m-опиоидных рецепторов эндогенными агонистами (агонисты – химические вещества, способные при взаимодействии с рецептором, активировать его физиологические функции) преимущественно являются бета-эндорфин, эндоморфины, для d-опиоидных рецепторов – мет- и лей-энкефалины. Динорфин преимущественно связывается с k-опиоидными рецепторами.

 Важную роль в механизмах регуляции болевой чувствительностииграетсеротонинергическая система мозга. Волокна нейронов, содержащих серотонин, проецируются в спинной мозг из каудальной части варолиева моста, большого ядра шва и парагигантоклеточного ядра ствола мозга и оканчиваются преимущественно на нейронах I, II, IV, Vи Х пластин задних рогов спинного мозга, вызывая торможение ноцицептивных нейронов.

Нораденергическая системамозга также участвует в реализации антиноцицептивных эффектов. Обезболивающее действие норадреналина показано при его введении животным в голубое пятно ствола мозга, ЦСВ или в задние рога спинного мозга. От нейронов голубого пятна начинается нисходящий норадренергический путь, заканчивающийся на нейронах заднего рога. Разрушение этого пути значительно ослабляет анальгетические эффекты норадренергических средств.

 Важное значение в модуляции ноцицептивных сигналов придается и эндогенным каннабиноидам. В организме человека выявлено два типа каннабиноидных рецепторов – СВ1- и СВ2-рецепторы. Было обнаружено, что СВ1-рецепторы в центральной нервной системе распределены неравномерно: значительные их скопления обнаружены в коре большого мозга, гиппокампе, хвостатом ядре, бледном шаре, мозжечке, а также в структурах, участвующих в восприятии и регулировании ноцицептивных сигналов:околоводопроводном сером веществе и др. Также каннабиноидные рецепторы расположены в задних рогах спинного мозга и спинномозговых ганглиях. СВ1-рецепторы, располагающиеся на пресинаптических нервных окончаниях модулируют высвобождение возбуждающих или тормозных медиаторов. В результате активации СВ1-рецепторов усиливается гиперполяризация пресинаптической мембраны и ухудшается проведение возбуждения. Анальгетические свойства агонистов каннабиноидных рецепторов продемонстрированы в различных экспериментах с использованием моделей острой боли и воспаления. Каннабиноиды оказались эффективными анальгетиками при температурном, механическом и химическом болевых воздействиях, а также при невропатических болевых синдромах.

Патофизиология ноцицептивной боли

 Все болевые синдромы можно условно разделить на три основные группы: ноцицептивные, невропатические и психогенные боли. В реальной жизни эти патофизиологические варианты болевых синдромов часто сосуществуют.

 Ноцицептивные болевые синдромы возникают вследствие активации ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке тканей. Клинически среди них выделяют: посттравматический и послеоперационный болевые синдромы, боли при воспалении суставов, миофасциальные болевые синдромы, сосудистые боли, боли у онкологических больных, стенокардические боли, боли при желчнокаменной болезни и многие другие.

 Как правило, при повреждении поверхностных тканей пациенты испытывают острую боль. В случае вовлечения в патологический процесс мышц или костей возникает ощущение тупой, ноющей боли. Эта боль усиливается при движении и ослабевает в покое. Соматическая боль обычно хорошо локализована и четко ощущается в зоне поражения. Боль, возникающая при повреждении висцеральных органов, обычно плохо локализована, так как передается преимущественно посредством С-волокон и воспринимается как глубокая, сжимающая, схваткообразная. Она может сочетаться с тошнотой, рвотой, изменением частоты сердцебиения и глубины дыхания, сопровождаться обильным потоотделением. При патологии висцеральных органов наряду с глубокой болью появляются зоны отраженной боли (зоны Геда-Захарьина).

 Наряду с жалобами на постоянную болезненность, у пациентов с ноцицептивной болью формируются зоны с повышенной болевой чувствительностью (зоны гиперальгезии). Выделяют первичную и вторичную гиперальгезию. Первичная гиперальгезия развивается в области поврежденных тканей, вторичная гиперальгезия локализуется вне зоны повреждения, распространяясь на здоровые ткани. В основе развития первичной гиперальгезии лежит феномен периферической сенситизации (повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов). Вторичная гиперальгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости в первую очередь ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга).

 Сенситизация ноцицепторов возникает вследствие действия альгогенов, поступающих из плазмы крови, выделяющихся из поврежденной ткани, а также из периферических терминалей С-ноцицепторов. Нейропептиды С-ноцицепторов обладают провоспалительным эффектом и, выделяясь при активации С-ноцицепторов, приводят к развитию «нейрогенного воспаления», вызывая расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме этого, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, которые в свою очередь, воздействуя на свободные нервные окончания ноцицепторов, повышают их возбудимость.

 Представленные механизмы повышения возбудимости характерны для всех типов ноцицепторов, локализованных в любой ткани, и развитие первичной гиперальгезии отмечается не только в коже, но и в мышцах, суставах, костях и внутренних органах.

 Ведущим механизмом сенситизации центральных ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов на ноцицептивные нейроны заднего рога. Последние годы ознаменовались также открытием важной роли в этом процессе иммунных и глиальных клеток и выделяемых ими цитокинов, хемокинов и факторов роста. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога, повреждение тканей инициирует повышение возбудимости ноцицептивных нейронов и в вышележащих центрах, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий.

 Весьма существенным фактором в усугублении ноцицептивной боли является рефлекторное напряжение мышц. Доказано, что повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС неминуемо вызывает рефлекторную активацию мотонейронов передних рогов в соответствующих сегментах спинного мозга и тоническое сокращение мышц. Длительное напряжение ухудшает кровоснабжение мышечной ткани, в ней возникает гипоксия, ацидоз, происходит выделение брадикинина, появляются метаболиты арахидоновой кислоты и биогенные амины. Эти медиаторы воспаления, связываясь с соответствующими рецепторами на мембране периферических окончаний мышечных ноцицепторов, сенситизируют их. Появляются локусы болезненных мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов задние рога спинного мозга и другие отделы ЦНС, и как следствие этого, повышается возбудимость центральных ноцицептивных нейронов. Мышечный спазм становится не только дополнительным источником боли, но и формирует порочный круг, обеспечивающий хронизацию соматогенного болевого синдрома.

 Таким образом, периферическое повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкие изменения возбудимости, которые проявляются повышением болевой чувствительности.

 Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при ноцицептивной боли напрямую зависит от характера и продолжительности повреждения тканей. В случаях заживления ткани будет также исчезать феномен периферической и центральной сенситизации и, наоборот, чем длительнее будет сохраняется повреждение и воспаление, тем длительнее будет болевое ощущение. Например, у пациентов с дегенеративными поражениями суставов прогрессирование заболевания будет сопровождаться и увеличением продолжительности боли.

Патофизиология невропатической боли.

 Невропатические боли по определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли являются следствием первичного повреждения или дисфункции нервной системы, однако на 2-ом Международном конгрессе по невропатической боли (2007) в определение было предложено внести изменения. Согласно этому предложению, к невропатической болиотносят боль, возникающую вследствиепрямого повреждения или болезни соматосенсорной системы. Невропатическая боль может возникнуть как при повреждении периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора. Причинами повреждения периферической нервной системы могут быть метаболические нарушения, травма, интоксикации, инфекционный процесс, механическое сдавление, авитаминозы. Причинами возникновения невропатической боли при повреждении структур ЦНС (в отечественной литературе такие болевые синдромы также называют центральными болями) считают травмы спинного и головного мозга, ишемические и геморрагические инсульты, приводящие к дефициту соматосенсорной чувствительности, демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз), сирингомиелия, боли при болезни Паркинсона и др. Наиболее часто невропатические боли встречаются в виде болевой диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии. С болевыми полиневропатиями сталкиваются не только неврологи, данная патология часто наблюдаются у ревматологических больных с узелковым периартериитом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Не менее 1/3 онкологических больных страдают невропатической болью следствие прорастания опухолью нервных структур, повреждения нервов при химиотерапии, лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах.

 Патофизиологической основой невропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны генерации эктопической импульсации, возникает механочувствительность, создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов дорсального ганглия. Все перечисленное формирует неадекватную реакцию нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу и центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов, гибель тормозных интернейронов, инициируются нейропластические процессы, приводящие к новым межнейронным контактам тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи. Одновременно с повышением возбудимости нейронов повреждение периферических нервов приводит к гибели части ноцицептивных нейронов и тормозных интернейронов в структурах спинного и головного мозга. Гибель нейронов в этих условиях обусловлена чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, обладающих в избыточных концентрациях цитотоксическим действием. Гибель нейронов вследствие «глутаматного удара», наблюдается не только в задних рогах спинного мозга, но и в ядрах зрительных бугров и соматосенсорной коре больших полушарий. Последующее замещение погибших нейронов клетками глии способствует возникновению устойчивой деполяризации сохранившихся нейронов и повышению их возбудимости. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных симптомов в видечастичной или полной потери чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений в виде, аллодинии, гиперальгезии, дизестезии, гиперпатии.

 Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора. Так перерезка седалищного нерва приводит к появлению болевого поведения только у 40-70% крыс. Повреждение спинного мозга с симптомами гипалгезии и температурной гипестезии сопровождается центральными болями у 30% пациентов. Не более 8% больных, перенесших мозговой инсульт с дефицитом соматосенсорной чувствительности, испытывают невропатические боли. Постгерпетическая невралгия в зависимости от возраста пациентов развивается у 27-70% больных, перенесших опоясывающий лишай. Невропатическая боль у пациентов с клинически верифицированной сенсорной диабетической полиневропатией отмечается в 18-35% случаев. И, наоборот, в 8% случаев у пациентов с сахарным диабетом присутствует клиническая симптоматика невропатической боли при отсутствии признаков сенсорной полиневропатии. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению интегративных процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности. Иными словами, у ряда индивидуумов изначально может существовать предрасположенность к развитию устойчивых патологических состояний, которая в случае повреждения структур соматосенсорной нервной системы, формирует неадекватную реакцию структур ЦНС и возникновению невропатической боли. На это указывают данные о существовании у крыс различных генетических линий высокой и низкой устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома после перерезки седалищного нерва. Кроме этого, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности регуляторных систем организма у этих пациентов. У пациентов с невропатической болью заболеваемость мигренью, фибромиалгией, тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли. В свою очередь у пациентов с мигренью коморбидными являются следующие заболевания: эпилепсия, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, аллергия, тревожные и депрессивные расстройства. Пациенты с фибромиалгией чаще болеют гипертонической болезнью, синдромом раздраженного кишечника, остеоартритами, тревожными и депрессивными расстройствами. Перечисленные заболевания, несмотря на разнообразие клинической симптоматики, могут быть отнесены к так называемым «болезням регуляции», сущность которых во многом определяется дисфункцией нейроиммуногуморальных систем организма, неспособных обеспечить адекватное приспособление к нагрузкам. Именно поэтому в определении невропатической боли, наряду с указанием первопричины (повреждения соматосенсорной нервной системы), должен присутствовать либо термин «дисфункция», либо «дизрегуляция», отражающий важность нейропластических реакций, влияющих на устойчивость системы регуляции болевой чувствительности к действию повреждающих факторов.

 Такие «дефекты» в функционировании регуляторных систем организма могут быть «зашиты» в структуре генома человека. Современные данные по изучению связи между полиморфизмом генов и особенностями болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. В частности, показано, что функциональный полиморфизм в гене, кодирующем синтез фермента catecholamine-O-methyltransferase(COMT), может влиять на метаболизм катехоламинов и в значительной мере изменять характер болевой чувствительности. Доказано, что гаплотипы с низкой чувствительностью к боли обеспечивают более высокий уровень ферментативной активности COMTпо сравнению с гаплотипами, ассоциированными со средней и высокой болевой чувствительностью. Наличие даже одного гаплотипа, связанного с низкой болевой чувствительностью, в 2.5 раза уменьшает риск развития хронической боли. И наоборот, гаплотип, приводящий к 3-15-кратному снижению активности COMT, ассоциируется с развитием фибромиалгии и других хронических болевых синдромов. Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что ген, ответственный за синтез СОМТ, является одним из множества генов, так или иначе связанных с регуляцией болевой чувствительности и, следовательно, приведенные факты с генетическим полиморфизмом в отношении СОМТ, должны рассматриваться лишь в качестве примера, доказывающего связь между особенностями генотипа человека и его устойчивостью к действию различных агрессивных факторов среды, а не как генетическая основа боли.

 Изучение особенностей биоэлектрической активности мозга у пациентов с невропатическими, хроническими и идиопатическими болевыми синдромами также свидетельствует о первичности изменений в фоновой ритмике ЭЭГ у данных пациентов, которые, обусловлены изначально существующей дисфункцией корково-подкорковых отношений, а не влиянием повреждения. Данные изменения ритмики ЭЭГ регистрируются в межприступный период при отсутствии боли, кроме этого убольшинства пациентов с идиопатическими болевыми синдромами наблюдается снижение устойчивости ритмики мозга к функциональным нагрузкам - гипервентиляции и фотостимуляции.

 Таким образом, перечисленныефакты позволяют считать, что для возникновения невропатической боли необходимо драматическое соединение двух основных событий - повреждения структур соматосенсорной нервной системы и дисфункции в корково-подкорковых отношениях головного мозга. Именно наличие дисфункции стволовых структур головного мозга во многом будет предопределять реакцию мозга на повреждение, способствовать существованию долго длящейся гипервозбудимости ноцицептивной системы и персистированию болевой симптоматики.

Патофизиология психогенной боли

 Согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли к психогенным болевым синдромам относятся:

 • боли, провоцируемые эмоциональными факторами и обусловленные мышечным напряжением;

 • боли как бред или галлюцинация у пациентов с психозами, исчезающие при лечении основного заболевания;

 • боли при истерии и ипохондрии, не имеющие соматической основы;

 • боли, связанные с депрессией, не предшествующие ей и не имеющие какой-либо другой причины.

 В клинике психогенные болевые синдромы характеризуются наличием у пациентов боли, необъяснимой никакими известными соматическими заболеваниями или поражением структур нервной системы. Локализация этой боли обычно не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации, поражение которых можно было бы подозревать в качестве причины боли. Психогенные болевые синдромы, возникающие как бред или галлюцинация, могут проявиться у пациентов, страдающих шизофренией, для которых в общей структуре психопатологического синдрома характерны расстройства мышления и восприятия. Наряду со слуховыми и зрительными галлюцинациями, у этих пациентов описаны галлюцинации кожного и мышечного чувства в виде ощущений болезненного давления в различных частях тела. Как правило, болевые проявления у таких пациентов имеют длительное течение. Эффективное лечение основного заболевания, устраняющего психопатологическую симптоматику, приводит к редукции и болевого синдрома. Возможны ситуации, при которых соматические повреждения, включая и нарушения структур соматосенсорной нервной системы, могут обнаруживаться, однако интенсивность боли при этом в значительной мере превышает степень повреждения. Иными словами, ведущим, пусковым фактором в генезе психогенной боли является психологический конфликт, а не повреждение соматических или висцеральных органов или структур соматосенсорной нервной системы.

 Вместе с тем, несмотря на то, что причиной развития психогенных болевых синдромов считается психологический конфликт, появление болевого ощущения возможно только в случае активации ноцицептивной системы. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли, происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения ноцицептивных нейронов), то у больных с психогенной болью возможно опосредованное возбуждение ноцицепторов - или по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами и/или посредством рефлекторного напряжения мышц. Длительное напряжение мышц при психо-эмоциональных нарушениях сопровождается усилением синтеза альгогенов в мышечной ткани и сенситизацией терминалей ноцицепторов, локализованных в мышцах. Психологический конфликт практически всегда также сопровождается активацией симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может посредством альфа2-адренорецепторов, локализованных на мембране ноцицепторов, способствовать ретроградному возбуждению ноцицепторов и их последующей сенситизации при помощи механизмов нейрогенного воспаления. В данном случае из периферических терминалей ноцицепторов в ткани секретируются нейрокинины (субстанция Р, нейрокинин А и др.), которые обладают провоспалительным эффектом, вызывая увеличение проницаемости сосудов и высвобождение из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов. В свою очередь, медиаторы воспаления, воздействуя на мембрану ноцицепторов, повышают их возбудимость. Клиническим проявлением сенситизации ноцицепторов при психо-эмоциональных расстройствах будут зоны гипералгезии, которые легко диагностируются, например, у пациентов с фибромиалгией или головными болями напряжения.