

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

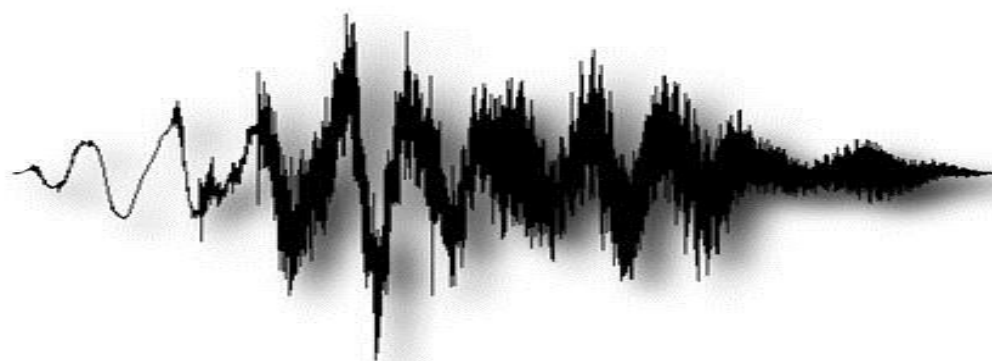
Овсянников В.Г., Алексеев В.В.

А Л Г О Л О Г И Я

(учение о боли)

учебное пособие для студентов медицинских вузов

*рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования по
программам специалитета области образования «Здравоохранение и
медицинские науки»*



Ростов на-Дону
2017

УДК 616 – 009.7(075)

ББК 52.5.7

О 34

Алгология (учение о боли): учеб. пособие /сост.: В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2017. – 218 с.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов. Учебное пособие подготовлено в соответствии с «Программой Международной ассоциации по изучению боли», созданной большим коллективом ученых разных стран, занимающихся изучением различных аспектов боли и федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования (программы специалитета) по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 31.05.03 Стоматология, 32.05.01 Медико-профилактическое дело, 33.05.01 Фармация.

Учебное пособие рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по программам специалитета области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (Протокол №010 от 20.04.2017 заседания Экспертной комиссии по работе с учебными изданиями ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Рег.номер рецензии: №158 ЭКУ от 20.04.2017).

Составители:

Овсянников В.Г., Алексеев В.В.

Рецензенты:

Каде А.Х., заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Моррисон В.В., профессор кафедры патологической физиологии имени академика А. А. Богомольца ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

© ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017

© Овсянников В.Г., Алексеев В.В., 2017

*Боль является более
ужасной для человеческого
рода чем даже смерть*
Альберт Швейтцер

Ода к зубной боли

**Ты, завладев моей скулой,
Пронзаешь десны мне иглой,
Сверлишь сверлом, пилишь пилой
Без остановки.
Мечусь, истерзанный и злой,
Как в мышеловке.**

**Так много видим мы забот,
Когда нас лихорадка бьет,
Когда подагра нас грызет
Иль резь в желудке.
А эта боль – предмет острот
И праздной шутки!**

**Бешусь я, исходя слюной,
Ломаю стулья, как шальной,
Когда соседи надо мной
В углу хохочут.
Пускай их бесы бороной
В аду щекочут!**

**Всегда жила со мной беда –
Неурожай, недуг, нужда,**

**Позор неправого суда,
Долги, убытки
Но не терпел я никогда
Подобной пытки!
И я уверен, что в аду,
Куда по высшему суду
Я непременно попаду
(в том нет сомнений!),
Ты будешь первою в ряду
Моих мучений.**

**О, дух раздора и войны,
Что носит имя сатаны
И был низвергнут с вышины
За своеволие,
Казни врагов моей страны
Зубною болью!**

Греко-латинский эквивалент algos (algia), dolor означает боль.

Термин **«алгология»** представляет собой учение о боли.

Приступая к анализу боли, необходимо представить основные термины, необходимые для понимания этого сложного патологического процесса.

Боль - типовой, выработанный в ходе эволюции, патологический процесс, возникающий при действии на организм повреждающих (ноцицептивных) факторов или ослаблении антиноцептивной системы. Боль характеризуется перцепцией, активацией вегетативных, эмоциональных, поведенческих, двигательных реакций, изменением памяти, обязательной активацией антиноцептивной системы, направленных на защиту организма от повреждения, восстановление поврежденного участка, гомеостаза и устранение боли (Овсянников В.Г., 1990, 1997, 2003).

Международная ассоциация по изучению боли(2005) рекомендует следующее определение боли: «Боль это неприятное ощущение и эмоциональный опыт, вызванный повреждением или возможным повреждением или описанный в терминах такого повреждения»

Аллодиния - возникновение болевого ощущения при действии стимула обычно не вызывающего боль. Например, прикосновение, действие слегка повышенной или пониженной температуры. В классическом виде это характерно для очага воспаления.

Аналгезия – отсутствие боли при действии болевого стимула. Характеризуется седативным эффектом без отключения сознаний.

Анестезия – отсутствие всех видов чувствительности, наступающее в результате медикаментозного угнетения или заболевания, нарушающего рецепцию, проведение болевого импульса или функционирование нервных центров.

Болевой порог – минимальное воздействие, вызывающее болевое ощущение.

Висцеральная боль - боль, возникающая во внутренних органах и сочетающаяся с вазомоторными и, в последующем, трофическими нарушениями.

Гипералгезия - повышение болевой чувствительности.

Гиперпатия - болевой синдром, характеризующийся повышенным, неприятным, плохо локализуемым, склонным к иррадиации болевым ощущением. Наблюдается при повреждении зрительного бугра, перерезке чувствительных и смешанных нервов и их восстановлении.

Гипоалгезия - снижение болевой чувствительности.

Каузалгия – длительная жгучая боль с аллодинией и гиперпатией.

Медиатор – вещество естественного происхождения, обеспечивающее развитие процесса. Например субстанция Р и глутамат – медиаторы боли. Они обеспечивают формирование ощущения боли.

Нейромодулятор – как правило, это вещество, находящееся в пресинаптической части синапса, выделяется в синаптическую щель и через специфические рецепторы влияет на выделение и эффекты нейромедиатора.

Нейропатическая боль (периферическая и центральная) - боль в результате повреждения или дисфункции нервной системы.

Нейротрансмиттер – это вещество, находящееся в пресинаптической части (терминали) синапса, выделяется в синаптическую щель, взаимодействует с рецепторами синаптической мембраны и вызывает возбуждение, передачу нервного импульса или торможение передачи нервного импульса.

Например, серотонин и дофамин для одних структур мозга выполняют нейротрансмиттерную, а для других нейромодуляторную функцию.

Ноцицептор - болевой рецептор (периферический нервный орган) для восприятия и передачи болезненных или вредных стимулов.

Ноцицепция – восприятие повреждающих воздействий нервными центрами.

Парестезия – спонтанно возникающие неприятные ощущения онемения, покалывания, жжения.

Перцепция – осознание, восприятие боли. В более широком понимании, это психический процесс распознавания объектов, включающий восприятие, осознание, понимание.

Соматическая боль - боль, возникающая в различных участках тела и стенках полостей.

Сенситизация – повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов.

В с т у п л е н и е

Боль является таким же ощущением, как прикосновение, зрение, слух, вкус, запах и, тем не менее, она значительно отличается по

своей природе и последствиям для организма. Ее формирование направлено с одной стороны на восстановление участка повреждения и, в конечном итоге, на сохранение жизни за счет восстановления нарушенного гомеостаза, а, с другой стороны, является важным патогенетическим звеном в развитии патологического процесса, например шока.

В сложном механизме формирования боли играют важную роль структуры спинного и головного мозга и гуморальные факторы, составляющие основу противоболевой системы и обеспечивающие исчезновение боли за счет активации различных ее звеньев.

Среди важнейших особенностей формирования болевого ощущения следует отметить развитие периферической и центральной сенситизации или гипералгезии и формирование в результате этого болевого ощущения даже при действии на организм не повреждающих клетки факторов (тактильное, холодное, теплое). Этот феномен получил название - аллодиния.

Не менее важной особенностью является формирование, особенно при патологии внутренних органов, ощущения боли в других участках тела (отраженная боль).

Особенностью боли является вовлечение всех органов и систем организма, результатом которых и является формирование при боли вегетативных, двигательных, поведенческих, эмоциональных реакций, изменение памяти, в том числе, и изменение активности различных звеньев антиноцицептивной системы.

ГЛАВА I

АНАТОМИЯ И ФУНКЦИЯ БОЛЕВОЙ СИСТЕМЫ

(болевые рецепторы, нейротрансмиттеры, нейромодуляторы, болевые пути, болевые структуры спинного и головного мозга)

Боль – это рефлекторный процесс. Как и при любом виде чувствительности, в ее формировании принимают участие три нейрона. Первый нейрон находится в спинальном ганглии второй в

заднем роге спинного мозга, третий – в зрительном бугре (таламусе). В возникновении боли принимают участие болевые рецепторы, нервные проводники, структуры спинного и головного мозга.

Рецепторы

Свободные нервные окончания А-дельта и С-волокон, кожи, мышц, сосудов, внутренних органов, возбуждаемые при действии повреждающих факторов, получили название ноцицепторов. Они рассматриваются как специализированные болевые рецепторы. Сам процесс болевого восприятия (перцепция) был назван как ноцицепция. В ходе эволюции больше всего болевых рецепторов сформировалось в кожных покровах и слизистых, которые наиболее подвержены повреждающему действию внешних факторов. В коже на один квадратный сантиметр поверхности обнаруживается от 100 до 200 болевых точек. На кончике носа, поверхности уха, подошвах и ладонях их количество снижается и колеблется от 40 до 70. Причем, количество болевых рецепторов значительно выше, чем рецепторов тактильных, холода, тепла (Кассиль Г.Н., 1969). Значительно меньше болевых рецепторов во внутренних органах. Много болевых рецепторов в надкостнице, мозговых оболочках, плевре, брюшине, синовиальных оболочках внутреннего уха, наружных половых органах. В то же время кости, ткань мозга, печени, селезенки, альвеолы легких не реагируют на повреждение формированием боли, поскольку в них нет болевых рецепторов.

Часть болевых рецепторов не возбуждаются при действии болевого фактора, и они вовлекаются в болевой процесс только при воспалении, формируя повышение болевой чувствительности (сенситизацию или гипералгезию). Такие болевые рецепторы получили название «спящие». Болевые рецепторы классифицируются по механизму, характеру их активации, локализации и по их роли в контроле целостности ткани.

По характеру активации нейрофизиологи выделяют три класса болевых рецепторов:

1. Модальные механические ноцицепторы;

2. Бимодальные механические и термические ноцицепторы;
3. Полимодальные ноцицепторы.

Первая группа ноцицепторов активируется только сильными механическими стимулами в 5-1000 раз большей интенсивности, чем необходимо для активации механорецепторов. Причем, в коже эти рецепторы связаны с А-дельта волокнами, а в подкожной клетчатке с С-волокнами.

А-дельта волокна подразделяются на две группы (Jones H.R. et al, 2013): группа высокопороговых механорецепторных волокон, возбуждаемых болевыми стимулами высокой интенсивности, а после сенситизации реагирующих на действие теплового ноцицептивного фактора, и группа механочувствительных волокон, реагирующих на высокой интенсивности температурное и холодное воздействие. Возникающая при этом сенситизация этих ноцицепторов вызывает формирование боли при действии механического неболевого фактора (например, прикосновение). Вторая группа рецепторов – бимодальных реагирует одновременно на механические (сжатие, укол, сдавление кожи) и температурные воздействия (повышение температуры свыше 40°C и снижение ниже 10°C). Механически и температурой возбуждаемые рецепторы связаны с миелиновыми А-дельта волокнами. Рецепторы, связанные с С-волокнами, также возбуждаются механическими и холодными факторами.

Полимодальные болевые рецепторы связаны преимущественно только с С-волокнами и возбуждаются механическими, температурными и химическими раздражителями (Лиманский Ю.П., 1986; Robert V. Daroff et al, 2012; Jones H.R. et al, 2013).

По механизму возбуждения болевые рецепторы разделяются на механо – и хемонорецепторы. Основная масса механорецепторов связана с А-дельта волокнами и находится в коже, суставных сумках и мышцах. Хемонорецепторы связаны только с С-волокнами. В основном они находятся в коже и мышцах, а также во внутренних органах, и реагируют как на механические, так и термические факторы.

Соматические ноцицепторы локализованы в коже, мышцах, сухожилиях, суставных капсулах, фасциях, надкостнице. Висцеральные находятся во внутренних органах. В большинстве внутренних органов обнаруживаются полимодальные ноцицепторы. В мозге ноцицепторы отсутствуют, но их достаточно много в мозговых оболочках. Как соматические, так и висцеральные ноцицепторы являются свободными нервными окончаниями.

Все болевые рецепторы выполняют сигнальную функцию, ибо информируют организм об опасности раздражителя и его силе, а не о характере (механический, термический, химический). Поэтому некоторые авторы (Калюжный Л.В., Голанов Е.В., 1980) разделяют болевые рецепторы в зависимости от их локализации, сигнализирующие о повреждении отдельных частей тела:

1. Ноцицепторы, контролирующие покровы тела (кожа, слизистые).
2. Ноцицепторы, контролирующие целостность тканей, гомеостаз. Они расположены в органах, оболочках, в том числе кровеносных сосудов, и реагируют на нарушение метаболизма, дефицит кислорода, растяжение.

Особенности ноцицепторов

Для ноцицепторов характерны следующие особенности:

1. Возбудимость.
2. Сенсбилизация (сенситизация).
3. Отсутствие адаптации.

Болевые рецепторы относятся к высокопороговым структурам.

Это значит, что их возбуждение и формирование болевого импульса возможно при действии раздражителей большой силы, способных вызвать повреждение тканей и органов. Необходимо отметить, что порог возбуждения ноцицепторов, хотя и является высоким, все же достаточно изменчив, и у человека зависит от наследственно обусловленных особенностей, в том числе свойств личности, эмоционального и соматического состояния, погодных и климатических условий, действия предшествующих факторов.

Например, предварительное прогревание кожи повышает чувствительность ноцицепторов к тепловым воздействиям.

Болевые рецепторы (ноцицепторы) представляют собой специфические белковые молекулы, конформация которых под воздействием высокой температуры, химических повреждающих факторов и механических повреждений формирует электрический болевой импульс. На поверхности ноцицепторов имеются и много других специфических белковых молекул, возбуждение которых повышает чувствительность ноцицепторов. Образованию веществ, которые с ними взаимодействуют, способствует развитие воспаления. К ним относятся ряд цитокинов, увеличение ионов водорода вследствие расстройств кровообращения и развития гипоксии, образование вследствие активации кининовой системы кининов плазмы крови, избыток АТФ в результате выхода из разрушенных клеток, гистамина, серотонина, норадреналина и других. Именно с образованием их в очаге воспаления и связывают повышение их чувствительности (гипералгезию) или периферическую болевую сенситизацию.

Считают, что генерация потенциала действия, его распространение и угнетение осуществляется через открытие кальциевых и натриевых каналов. Доказано, что экзогенные и эндогенные факторы могут облегчать или подавлять (местные анестетики, антиэпилептики) распространение болевого импульса через влияние на натриевые, калиевые, кальциевые, хлорные ионные каналы (Mary Beth Babos et al, 2013). Причем потенциал действия формируется и распространяется при поступлении в нейрон натрия, кальция, хлора или выходе из клетки калия.

Так как при воспалении образуются многие вещества, формирующие периферическую гипералгезию, становится понятным применение для лечения боли нестероидных противовоспалительных препаратов.

Механизм возбуждения болевых рецепторов сложен и заключается в том, что экзогенные факторы повышают

проницаемость их мембраны и стимулируют вход натрия с развитием процесса деполяризации, следствием которого является возникновение болевого импульса и его передача по болевым путям.

В формировании боли в области головы принимают участие волокна тройничного (V пара), лицевого (VII пара), языкоглоточного (IX пара) и блуждающего нервов. Считают, что Гассеров узел (тройничный) представляет собой скопление тел первых чувствительных нейронов. Периферические их отростки идут в составе ветвей тройничного нерва - глазного нерва, верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. Тела первых чувствительных нейронов лицевого нерва находятся в узле коленца, языкоглоточного нерва, в верхнем и нижнем узлах языкоглоточного нерва, блуждающего нерва, в верхнем (соматическая иннервация) и нижнем (вегетативная иннервация) узлах блуждающего нерва. Проксимальные отростки аксонов первых нейронов из этих узлов достигают ядер черепных нервов, где образуют синапсы со вторыми нейронами (Морган Эд.Дж., Мэгид С., 1998).

От спинно-мозгового ядра тройничного нерва и задних рогов спинного мозга берут начало неотригемино- и спинно-таламические пути. Причем, волокна второго нейрона в спинном таламический путь; в составе бокового канатика белого вещества спинного мозга и в его передних отделах поднимаются до продолговатого и далее до ствола мозга.

От задних рогов спинного мозга и тригеминального комплекса ноцицептивные импульсы поступают в супраспинальные структуры головного мозга по шести восходящим трактам (спинноталамический, спинноретикулярный, спинномезэнцефалический, дорсальные столбы, спинноцервикальный тракт, проприоцептивная короткоаксонная). Детально механизм формирования болевого импульса в ноцицепторе представлены в ряде статей (Hemmings H.C., Eden T.D., 2013; Firestein G.S. et al, 2013)

Как показывают исследования академика Г.Н. Крыжановского и его многочисленных учеников возникновение болевого импульса может быть связано с ослаблением различных звеньев антиноцицептивной системы, когда нейроны начинают спонтанно подвергаться деполяризации с формированием импульсов, формирующих боль.

Болевая система обладает нейропластичностью, то есть изменяет свою реакцию на поступающие импульсы.

В нормальной ткани болевые ноцицепторы имеют высокий болевой порог и поэтому механические, физические, химические аллогены, чтобы вызвать формирование болевого импульса должны вызвать повреждение ткани. В очаге воспаления болевой порог снижается и повышается чувствительность не только ноцицепторов, но и, так называемых, «молчаливых» ноцицепторов, которые могут не возбуждаться при действии первичных механических, физических и химических аллогенов.

При определенных условиях происходит прогрессирующее снижение болевого порога возбуждения ноцицепторов после действия болевого раздражителя. Возникает повышение чувствительности ноцицепторов (сенситизация). Этот феномен получил название - периферическая или первичная **гипералгезия**. Повышение чувствительности болевых рецепторов формирует особый феномен – **аллодиния**, когда даже тактильное или небольшое температурное воздействие вызывает боль. Например, небольшое прикосновение к очагу воспаления формирует болевое ощущение.

В очаге воспаления (Gary S., Firestein et al, 2013) высокопороговые ноцицепторы (А – дельта и С – волокна) активируются при небольшом механическом давлении с выделением возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), а также нейропептидов, особенно субстанции Р и кальцитонин ген-связанного пептида (кальцигенин), которые через взаимодействие с AMPA и NMDA – рецепторы, нейропептидные, простагландиновые, интерлейкиновые (особенно IL-1-бетта, IL-6, TNF-альфа) активируют

постсинаптическую мембрану второго нейрона задних рогов спинного мозга. По данным некоторых авторов (R.H. Straub et al, 2013; Brenn D. et al, 2007) введение экспериментальным животным ИЛ-6 и ФНО-альфа в сустав вызывает резко увеличение импульсов от сустава по чувствительному нерву, что рассматривается как важный фактор периферической сенситизации.

При нейропатической боли важная роль в формировании сенситизации принадлежит таким провоспалительным цитокинам как интерферон – гамма, фактор некроза опухоли – альфа, ИЛ-17. В то же время, такие противовоспалительные цитокины как ИЛ-4 и ИЛ-10, полагают, снижают интенсивность гипералгезии (Austin P.J., Gila Moalem-Taylor, 2010).

Эти изменения ведут к долговременной гиперчувствительности заднекорешкового ганглия. В настоящее время установлено, что NMDA – рецепторы обнаружены на мембранах всех нейронов нервной системы. Их активность, а также AMPA – рецепторов, нейрокинин – 1 рецепторов подавляется наличием ионов магния. Возбуждение же их связано с поступлением кальция (Slipman C.W. et al, 2008). (Рис 1.)

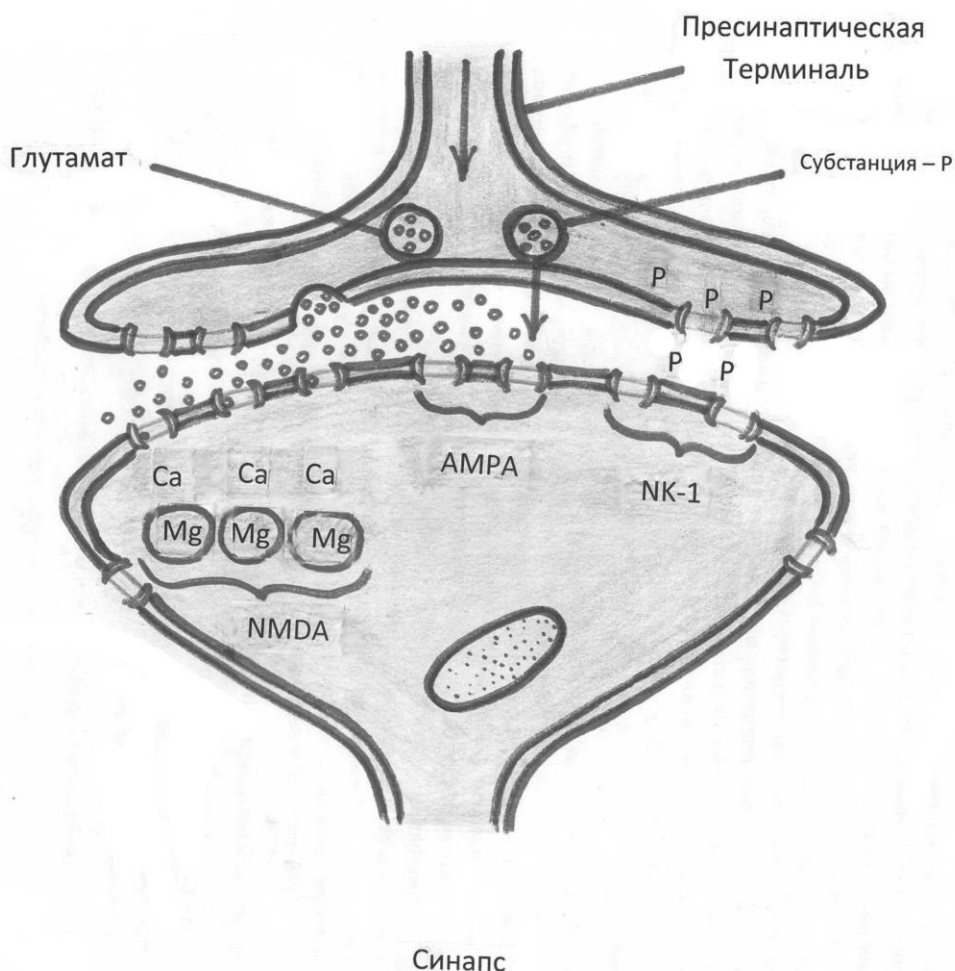


Рис 1.Схема синаптической передачи болевого импульса.

Поступление болевого импульса в пресинаптическую терминаль стимулирует выделение главных нейротрансмиттеров боли (глутамата, субстанции Р), которые поступая в пресинаптическую терминаль, взаимодействуют с NMDA, AMPA, нейрокинин-1 (NK-1) рецепторами, обеспечивая поступление ионов кальция и вытесняя ионы магния, которые в норме блокируют их активность.

Кроме указанных нейротрансмиттеров терминаль первого болевого нейрона выделяет кальцитонин ген-связанный пептид (кальцигенин), вазоактивный интестинальный полипептид, соматостатин, которые могут модулировать синаптическую передачу (Baumann T.K.,2011).

В спинальном ганглии образуется субстанция Р, 80% которой поступает на периферийные аксоны и 20% на терминальные аксоны первого болевого нейрона спинного мозга (Moskowitz M.H., 2008).

Как уже говорилось ранее, при повреждении из ноцицептора первого болевого нейрона выделяется субстанция Р и кальцитонин-ген связанный пептид.

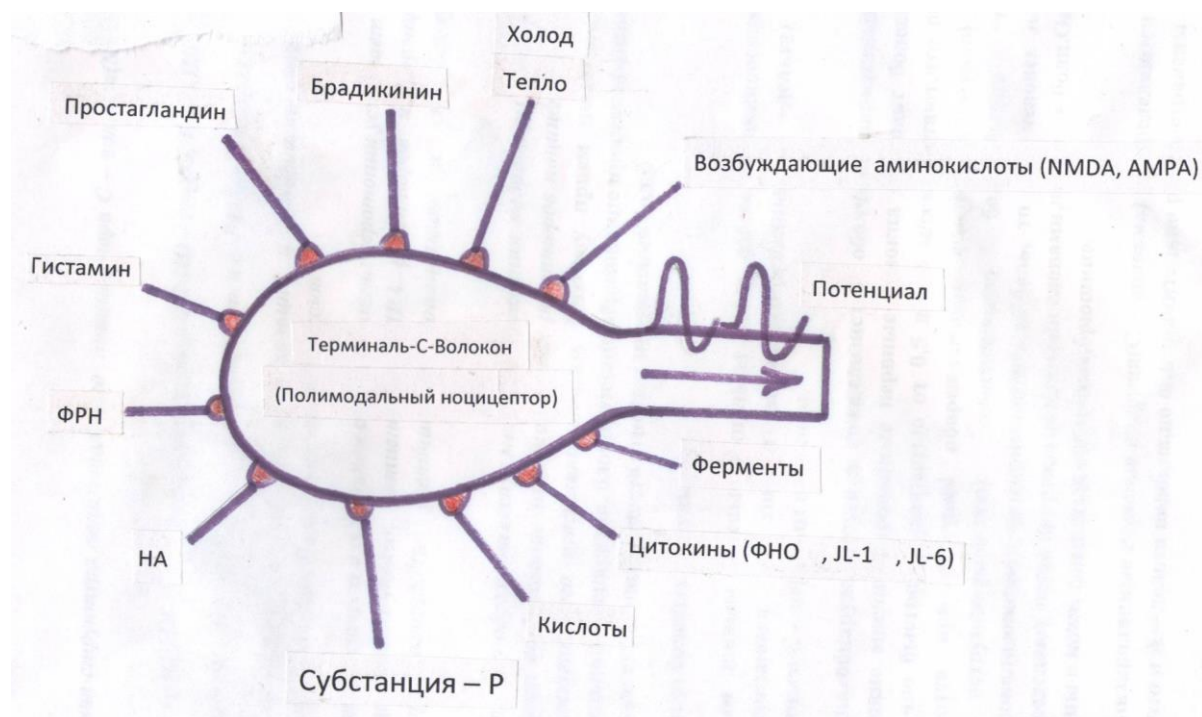


Рис 2. Примерная структура полимодалного ноцицептора С – волокна (Straub R.H. et al, 2013; Firestein G.S. et al, 2013).

Считают, что эти нейротрансмиттеры обладают выраженным вазодилаторным, хемотаксическим действием, повышают проницаемость микрососудов и, таким образом, способствуют экссудации и эмиграции лейкоцитов. Они стимулирует тучные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, обеспечивая провоспалительный эффект. Таким же провоспалительным и хемотаксическим эффектом обладает и кальцитонин-ген связанный пептид, а также аминокислота глутамин. Все они высвобождаются периферической нервной терминалью и играют важную роль в формировании и передаче болевого импульса и развитии не только местных (в месте повреждения), но и системных реакций (Hemmings H.C., Eden T.D., 2013; Firestein G.S. et al, 2013). По данным М.Л. Кукушкина с соавт, (2011) такие возбуждающие кислоты, как глутамат и аспартат, обнаруживаются более чем в половине спинальных ганглиев и, образуясь в них,

поступают в пресинаптические терминали, где под влиянием приходящего болевого импульса высвобождаются в пресинаптическую щель, способствуя распространению импульса в спинном и головном мозге. Важное значение в формировании периферической сенситизации и гипералгезии придается ряду биологически активных веществ, образующихся в участке повреждения. Это гистамин, серотонин, простагландины, особенно, брадикинин, цитокины (ФНО-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин -6), ферменты, кислоты, АТФ. Считают, что именно на мембране С – волокон и имеются рецепторы с которыми они взаимодействуют, формируя периферическую гипералгезию, включая **аллодинию**, и, в конечном итоге, формируют вторичную нелокализованную соматическую и висцеральную боль.

SP – субстанция боли, НА – норадреналин, цитокины (ФНО – альфа, ИЛ-6, ИЛ –1 бетта), ФРН-фактор роста нерва, АТФ – соединяется с P2X-рецепторами, брадикинин - увеличивает внутриклеточный кальций и повышает образование простагландинов: субстанция Р увеличивает экспрессию ноцицептора и способствует длительной сенситизации,; серотонин усиливает вход натрия и кальция, увеличивает активность AMPA рецепторов и формирует гипералгезию; простагландины увеличивают ноцицепцию и способствуют гипералгезии.

Это значит, что образующиеся в месте повреждения медиаторы воспаления не только вызывают возбуждение многочисленных рецепторов ноцицептора, но и формируют повышение его чувствительности. Поэтому прием нестероидных противовоспалительных препаратов, блокирующих образование простагландинов и других биологически активных веществ угнетает проявления боли.

Нервные проводники болевых импульсов.

По современным данным болевые импульсы после своего возникновения в ноцицепторах передаются по тонким

миелинизированным (А-дельта) и немиелинизированным С-нервным волокнам. Громадное количество болевых импульсов проводятся по ним сравнительно медленно (Baumann Т.К., 2011).

А – дельта волокна обнаруживаются в коже, слизистых оболочках, париетальной брюшине. Эти тонкие миелинизированные нервные волокна проводят болевые импульсы достаточно быстро - со скоростью от 0,5 до 30 м/сек. Считают, что они быстро возбуждаются при действии повреждающих факторов (аллогенов) и формируют острую (первичную) соматическую боль. Обычно это первичная, острая, локализованная (дискриминативная) боль, то есть человек или животное точно определяют место повреждения, иными словами, источник боли. Они широко представлены в коже, слизистых оболочках, брюшине.

Тонкие немиелинизированные нервные волокна (С-волокна) распределяются в тех же структурах, что и А-дельта волокна, но они значительно распространены в глубоких тканях – мышцах, сухожилиях, висцеральной брюшине и внутренних органах. Они принимают участие в формировании тупой, жгучей и плохо локализованной (вторичной) боли.

В мышцах и суставах имеются имеются А-альфа и А-бета волокна. Первые волокна важны для проприоцепции, а А-бета – реагируют на механическую стимуляцию, такую как прикосновение, вибрация. Им придается большое значение в механизмах акупунктуры (Баоуи Хин, 2007). При акупунктуре афферентные импульсы по толстым А – альфа и А – бета волокнам вызывают торможение желатинозной субстанции, формируя закрытие ворот в соответствии с воротной теорией Мельзака и Уолла. Если же болевой сигнал значительный, он проходит воротный контроль и формирует ощущение боли. В свою очередь болевой сигнал может вызвать вовлечение центральных структур антиноцицептивной системы и нивелировать боль за счет нисходящих ингибиторных влияний.

Генерируют также болевой импульс, как правило, медиаторы, образуемые в участке повреждения (например, в очаге воспаления).

Болевой импульс распространяется по таким волокнам (С-волокна) медленнее (со скоростью 0,5-2 м/сек). Скорость распространения болевого импульса примерно в 10 раз медленнее по сравнению с А-дельта волокнами, и их болевой порог значительно выше. Поэтому аллогенный фактор должен быть значительно большей интенсивности. Эти волокна принимают участие в формировании вторичной тупой, плохо локализованной, диффузной продолжительной боли. В участке повреждения образуется ряд химических медиаторов боли таких как субстанция Р, простагландины, лейкотриены, брадикинин, серотонин, гистамин, катехоламины, цитокины, возбуждая преимущественно С – ноцицепторы. (Henry M., Seidel et al, 2011)

При повреждении из полимодального ноцицептора первого нейрона болевой системы выделяется ряд локальных гуморальных факторов. Субстанция Р как нейротрансмиттер обладает выраженным вазодилаторным, хемотаксическим действием и, таким образом, способствует экссудации и эмиграции лейкоцитов. Она стимулирует тучные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, формируя провоспалительный эффект. Таким же вазодилаторным хемотаксическим эффектом обладает и кальцитонин ген-связанный пептид, а также аминокислота глутамин. Все они высвобождаются из периферической нервной терминали и играют важную роль в формировании болевого импульса, местных и системных изменений. (Straub R.H., 2013).

Качество боли зависит от характера возбуждения А – дельта и С–ноцицепторов (Baumann T.K., 2011). При возбуждении А-дельта ноцицепторов возникает острая первичная боль, а при стимуляции С-ноцицепторов – тупая, жгучая, вторичная боль.

Доказательством участия А-дельта и С-нервных волокон в проведении болевых импульсов является их возбуждение только в случае повреждения кожи (Мельзак Р., 1981), хотя при более сильном повреждении вовлекаются и другие волокна.

Большинство первичных афферентов образуются нейронами, локализованными в спинальных ганглиях. Что касается висцеральных ноцицептивных афферентных волокон (А-дельта и С-волокна), то они также являются производными заднего корешкового ганглия, но идут в составе вегетативных нервов (симпатических и парасимпатических) (Рис. 3)

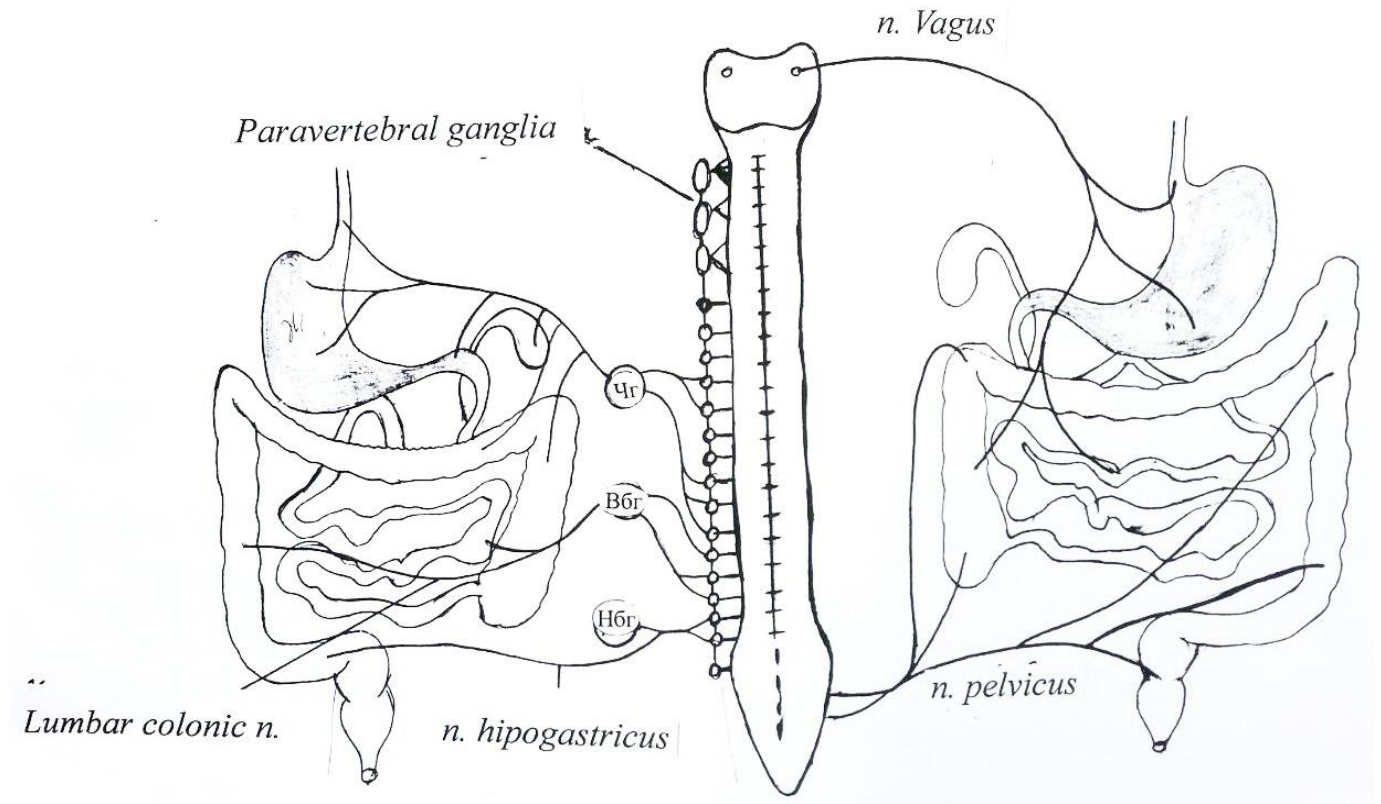


Рис 3. Симпатическая (слева) и парасимпатическая(справа) иннервация различных внутренних органов.(Чг – чревный ганглий; Вбг – верхний брыжеечный ганглий; Нбг – нижний брыжеечный ганглий) (Gebhart G.F., 2000).

Роль структур спинного мозга в формировании боли.

Как уже говорилось, в формировании болевой чувствительности принимают участие три нейрона. Первый нейрон находится в спинномозговом узле, второй - в задних рогах спинного мозга и третий - в зрительном бугре. В целом, в передаче болевых импульсов и формировании боли принимают участие нервные проводники, подкорковые образования и кора мозга.

Важное значение в механизме формирования боли придают глиальным клеткам и астроцитам. Они выполняют интегральную функцию в формировании болевого ощущения. Микроглиальные клетки это макрофаги ЦНС, обеспечивающие иммунологический надзор и защиту хозяина. Кроме фагоцитарной активности они выделяют комплемент, цитокины.

Поскольку астроциты располагаются рядом с нейронами, они образуют синапсы и выделяют не только АТФ, но и связываются с хемокинами, цитокинами и простаноидами. Считают, что глиальные клетки участвуют в модуляции боли при их активации в результате травмы и воспаления. Связи между астроцитами и микроглией и другими клетками способствуют их активации. Поэтому глиальные клетки принимают участие в модуляции боли путем их активации. В модельных опытах на животных показано, что нарушение глиальных клеток ослабляет ноцицепцию (Hemmings H.C., Eden T.D., 2013; Ottestad H.G., Angst M.S., 2013).

Известно, что соматический нерв состоит из миелинизированных (их в 3 - 4 раза больше) и немиелинизированных волокон. Миелинизированные (толстые волокна) относятся к группе А, а немиелинизированные - к группе С. Волокна группы А подразделяются на альфа, бета, гамма, дельта и основной их особенностью является быстрое проведение импульсов по А-альфа и А-бетта волокнам преимущественно тактильной, вибрационной и глубокой чувствительности, в то время как С-волокна являются медленно проводящими. Выделяют С-волокна дорсальных корешков, которые проводят импульсы, обеспечивают тактильную, температурную и болевую чувствительность. С-волокна имеются и в постганглионарных симпатических волокнах.

По современным представлениям, болевые импульсы поступают только по тонким миелинизированным (А-дельта) и немиелинизированным С-волокнам к клеткам I-VI пластин дорсального рога (серое вещество) спинного мозга. А-дельта и С-волокна образуют ветви или коллатерали, проникающие в спинной мозг на

короткие расстояния, образуя синапсы. Это обеспечивает вовлечение нескольких сегментов спинного мозга в формирование болевого ощущения. По мнению А.Б.Данилова и О.С.Давыдова А-дельта волокна заканчиваются в I, III, V пластинах. С- волокна (немиелинизированные) поступают во II пластину. Кроме задних рогов спинного мозга импульсы поступают в ядро тройничного нерва как аналога спинного мозга. В задних рогах имеются клетки размером от 5 до 25 мк. Что касается первичных болевых афферентов от висцеральных органов, то по данным Bayers and Bonica (2001) они поступают диффузно в I, V, X пластины задних рогов спинного мозга. По данным H.R.Jones et al. (2013), M.H. Moskowitz (2008) специфические болевые нейроны, реагирующие исключительно на болевые стимулы, обнаружены в I, II, IV, V, VI пластинах задних рогов спинного мозга, вызывая формирование постсинаптических потенциалов.

По мнению Susuki R. Dickenson A.N. (2009) периферические терминалы болевых и неболевых волокон поступают в различные слои спинного мозга (рис. 4).

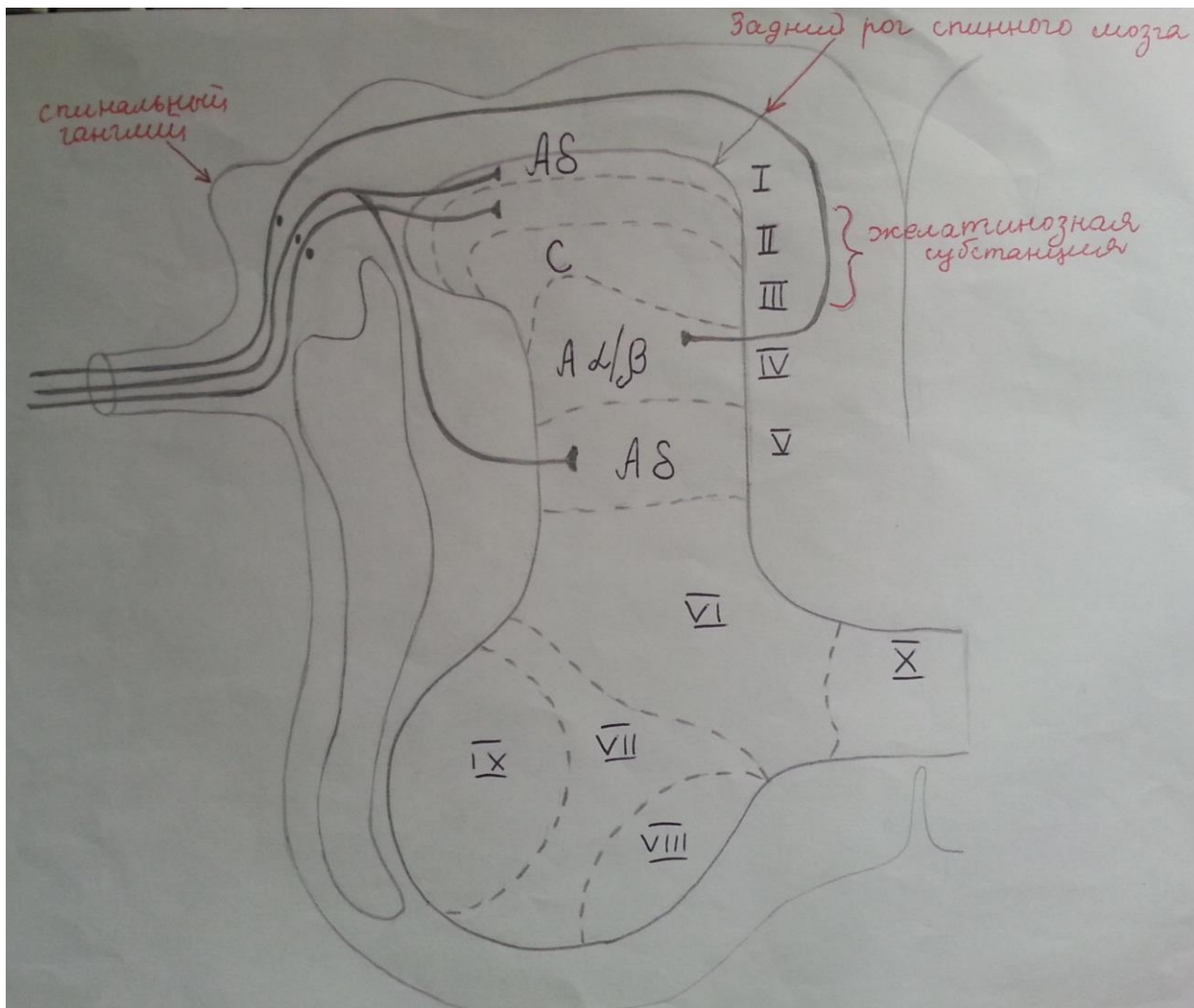


Рис 4. Поступление болевой и неболевой информации в различные слои поясничного отдела спинного мозга (Susuki R., Dickenson A.H., 2009; Ottestad E., Angst M.S., 2013)

В заднем роге спинного мозга терминаль первичного болевого нейрона образует синапсы со вторичным нейроном (I и II пластины) и интернейронами, находящимися в различных слоях заднего рога.

Считают, что висцеральные афферентные волокна заканчиваются в V и меньше в I пластине заднего рога. По данным Дж.Моргана-мл. и С.Мэгид (1998), V пластина реагирует на ноци- и неноцицептивные сенсорные импульсы и принимает участие в формировании соматической и висцеральной боли.

Важное значение в формировании боли и антиноцицепции принадлежит нейронам, локализованным в V слое (пластине)

заднего рога спинного мозга (A.D.(Bud) Craig, 2003). Это большие нервные клетки, дендриты которых распространяются в большинстве слоев задних рогов спинного мозга. Они получают афферентную информацию от механо- и проприоцепторов по большим миелинизированным афферентным волокнам от кожи и глубоких структур, а также болевые импульсы по А-дельта и С- волокнам. В V слое заднего рога имеются большие клетки, дендриты которых распространяются в большинстве слоев заднего рога. По ним поступает информация по миелинизированным первичным афферентам большого диаметра от кожи и глубоких структур, также как и по А-дельта волокнам, и полимодальным С волокнам, то есть сюда поступает информация от механо-, проприо- и ноцицепторов.

Рис. 5.

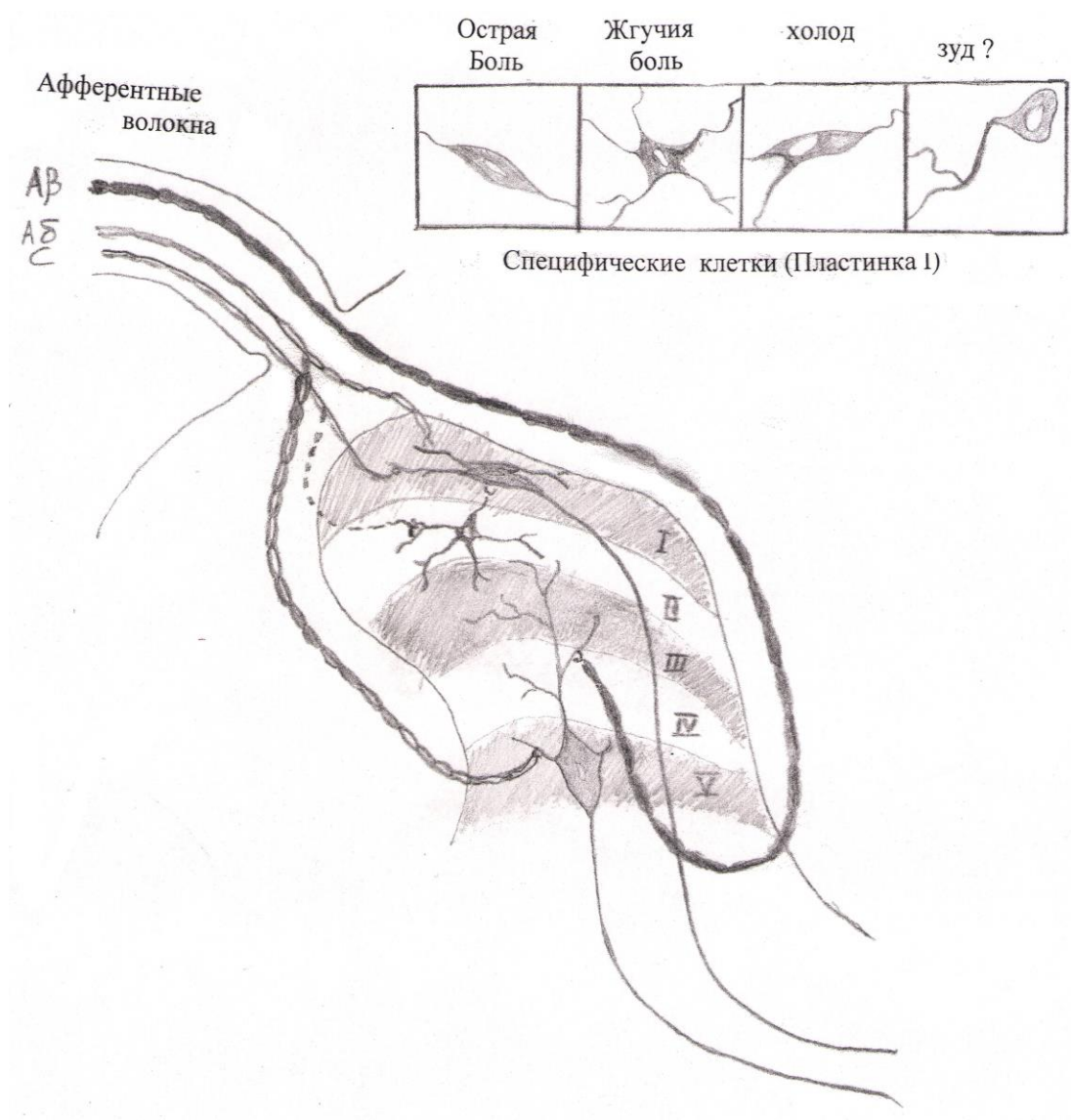


Рис 5. Диаграмма, представляющая анатомическую основу для афферентного потока к специфическим клеткам заднего рога спинного мозга к пластинке I и интеграция с клетками пластинки V.(A.D. Craig 2003.)

Как показывают исследования терминальный отдел нейронов спинального ганглия образует синапсы с интернейронами заднего рога спинного мозга, способствующие выделению веществ, ингибирующих передачу болевых импульсов (ГАМК, энкефалины,

норадреналин, глицин). Интернейроны передают импульсы в различные структуры головного мозга. Интернейроны играют важную роль в передаче нисходящих тормозных влияний из структур ствола и промежуточного мозга на уровне задних рогов спинного мозга. Две группы рецепторов широко распространены в задних рогах спинного мозга: моноаминергическая, включая адрен- (дофамин) и серотонинергическую и ГАМК/глицинергическая. Все они активируются при нисходящем контроле боли. Кроме этого, с помощью интернейронов заднего рога передаются импульсы к мотонейронам и симпатическим нейронам переднего рога спинного мозга, формируя неосознанную двигательную реакцию сегментарного уровня и симпатический эффект.

Большинство интернейронов локализованы в I и II пластинках заднего рога спинного мозга, имеют древовидную форму, дендриты которых проникают вглубь нескольких пластин.

По данным E.Ottestad, M.S.Angst (2013) во II слое заднего рога, в зависимости от строения и функции, выделяют островковые, центральные, радиальные и вертикальные интернейроны. Островковые клетки – ингибиторные, выделяют ГАМК и имеют удлиненную дендритную форму, распространяющуюся вдоль rostrocaudальной оси. Центральные клетки аналогичной конфигурации, но с более короткими дендритными разветвлениями. Полагают, что функция их ингибиторная или возбуждающая. Радиальные клетки имеют компактные дендриты вертикальной конической веерной формы. Радиальные и большинство вертикальных вставочных нейронов выполняют функцию передачи импульсов (возбуждения), поскольку выделяют главный нейротрансмиттер боли – глутамат. Имеются доказательства того, что островковые интернейроны и большинство центральных получают болевую информацию по C – волокнам, в то время как вертикальные и радиальные клетки по C и A – дельта афферентам.

Нейроны заднего рога спинного мозга образуют неоспинноталамический тракт, формирующий быструю или

первичную локализованную боль. Вторичные нейроны, расположенные в V пластине заднего рога, известны как широкодинамичные нейроны, поскольку они активируются и болевыми стимулами соматического и висцерального происхождения, и импульсами от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности. Эти нейроны образуют палеоспинноталамический тракт, формирующий вторичную или нелокализованную боль. (Mary Beth Babos et al, 2013)

Конечно, как мы увидим позже, характер боли определяется не только проведением импульсов по нервным волокнам, но и, в первую очередь, центральными образованиями мозга. Исследованиями M.Behbehani (1986) показано, что у больных при активации А-дельта волокон возникает ощущение боли. Если сила стимула возрастает и возбуждаются А-дельта и С-волокна, то также возникает ощущение боли. Если анестетиком блокировать передачу только по С-волокнам, тот же самый стимул вызовет ощущение прикосновения или пульсации. Если блокируются А-дельта волокна, то раздражение нервного пучка вызывает боль.

Установлено, что основная масса афферентных импульсов поступает по задним корешкам спинного мозга и по чувствительным черепным нервам. Причем, в заднем корешке количество немиелинизированных афферентов в 2 раза больше, чем миелинизированных. Около 20 - 30 % болевых волокон входят в спинной мозг через передний корешок и позже сливаются с другими афферентными системами. Большинство этих афферентов являются также немиелинизированными, т.е. С-волокнами. Прохождение части болевых импульсов по переднему (двигательному) корешку объясняет сохранение болевого ощущения после перерезки задних корешков (ризотомии).

Часть С-волокон проводят эффекторные симпатические импульсы, принимающие участие в вегетативных проявлениях боли (Шток В.Н., 1988; Willis W., 1985). В задних корешках и спинном мозге тонкие миелинизированные А-дельта и немиелинизированные

C-волокна расположены латеральнее волокон с большим диаметром. Тонкие миелинизированные волокна заканчиваются в I, III и нижней части II пластинки заднего рога, а C-волокна во II, частично в V пластинке. Неболевые афференты входят более медиально, достигая III, IV пластин и ниже. По данным Mary Beth Babos et al (2013) аксоны первичных нейронов образуют синапсы с вторичными нейронами, локализованными в I и II пластинах спинного мозга, и туда поступает болевая информация механического и температурного происхождения. Именно нейроны I и II пластин образуют неоспинноталамический тракт, по которому болевая информация быстро передается в соматосенсорную зону коры. Нейроны V пластины спинного мозга получили название неспецифических, конвергентных, полимодальных или широкодинамических нейронов, поскольку они могут возбуждаться как болевыми импульсами от кожи, мышц и внутренних органов, так и импульсами неболевого характера. Именно эти нейроны, V пластины, как упоминалось ранее, образуют палеоспинноталамический тракт, болевая информация которого активирует ретикулярную формацию ствола мозга, гипоталамус, ряд структур антиноцицептивной системы, лимбической системы. Такая формирующаяся боль характеризуется как вторичная, тупая, плохо локализуемая, сопровождающаяся активацией антиноцицептивной системы, эмоциональными и вегетативными расстройствами, а также формированием нисходящих тормозных влияний, ингибирующих боль на уровне задних рогов спинного мозга.

Химическая передача болевых импульсов механического, термического и химического происхождения регулируется многими факторами (Mary Beth Babos et al, 2013). Периферические терминалы образуют субстанцию Р. Группа катионных каналов (кальциевых, натриевых, калиевых) ответственна за образование и передачу термических и химических болевых сигналов. Некоторые возбуждаются низкими температурами, другие реагируют на тепло, снижение рН или химические воздействия. Ряд рецепторов

возбуждается брадикинином, простагландинами, простацклином. Многие из вышеприведенных веществ формируются в результате воспаления. Истошение субстанции Р введением капсаицина уменьшает реакцию животных на болевые стимулы. Врожденный или вследствие нейропатии дефицит вещества Р в задних рогах спинного мозга человека и животных понижает его чувствительность к боли (Maciewicz R., Sandrew B., 1985). Первичные болевые волокна, идущие от головы, заканчиваются в ядре мозгового пути тройничного нерва и в основаниях задних рогов серого вещества спинного мозга (Шток В.Н., 1988).

Как уже говорилось, в спинном мозге выделяют IX слоев или пластин. Они включают I маргинальную пластину; II - III пластины составляют желатинозную субстанцию; IV - V - собственное ядро; VII - VIII - промежуточное ядро; IX - двигательную часть с моторными клетками переднего рога спинного мозга. Детальная характеристика строения и функций отдельных пластин спинного мозга дана в монографиях (Лиманский Ю.Л., 1986; Шток В.Н., 1988; Maciewicz R., Sandrew B., 1985; Behbehani M., 1986) (рис. 6).

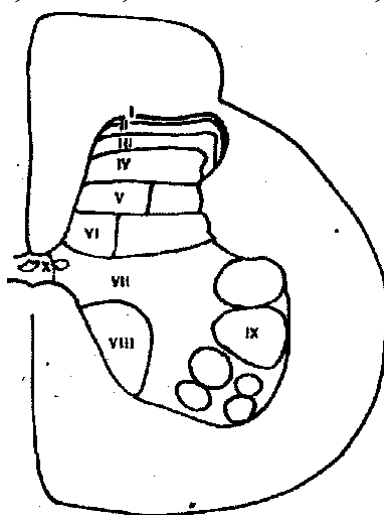


Рис. 6. Структуры области дорсального рога, вовлекаемые в передачу боли. Римскими цифрами обозначены пластины серого вещества спинного мозга (Behbehani M., 1986)

Клетки I пластины возбуждаются болевыми импульсами из кожи и глубоких соматических структур. По данным J.E.Hall (2011) А-дельта волокна поступают в I пластину. С – волокна поступают первоначально во II и III, образующих так называемую желатинозную субстанцию. Большинство болевых сигналов по коротким волокнам нейронов достигают V,VI,VII пластин спинного мозга (Winn H.R., 2011) (рис. 6).

Нейроны IV – VI пластин получают информацию больше при движении конечностей и в меньшей степени от кожи и имеют сложные рецептивные поля. Почти все нейроны V пластины реагируют на неболевую и частично болевую стимуляцию (тепла, холода, глубокое болевое воздействие и висцеральную боль). Поступающие в спинной мозг болевые импульсы по тонким немиелинизированным С - волокнам высвобождают два важнейших нейротрансмиттера – глутамат и субстанцию Р.

Глутамат действует мгновенно и его эффект продолжается несколько миллисекунд. Он стимулирует вход кальция в пресинаптическую терминаль и формирует центральную сенситизацию боли. Реализация идет через возбуждение NMDA, AMPA рецепторы.

Субстанция Р выделяется медленно, повышая концентрацию в течение секунд или минут. Она активирует NMDA, AMPA и нейрокинин – 1 рецепторы, формируя кратковременную и долговременную сенситизацию. АТФ взаимодействует с $p2\gamma$ рецепторами, увеличивает поступление кальция в терминаль первого нейрона.

Серотонин увеличивает вход в терминаль натрия и кальция, повышает активность AMPA рецепторов и также формирует гипералгезию. Простагландины увеличивают чувствительность, формируя центральную гипералгезию. Норадреналин через альфа-1 адренорецепторы повышает чувствительность ноцицепторов. В задних рогах спинного мозга болевые импульсы стимулируют

Глутамат и субстанция Р увеличивают вход кальция в постсинаптическую мембрану и снимают ингибиторное влияние магния на NMDA и AMPA рецепторы постсинаптической мембраны. Высвобождающиеся из терминального отдела спинномозгового нейрона в заднем роге спинного мозга под влиянием болевого импульса глутамат и субстанция Р взаимодействуют с NMDA, AMPA и нейрокинин-1 – рецепторами постсинаптической мембраны, формируя новый потенциал действия.

Установлено также, что в возбуждении заднего рога спинного мозга принимает участие и кальцитонин-ген – родственный пептид (кальцигенин), особенно при механическом, термическом и химическом генезе соматической боли. 90% нейронов имеют субстанцию Р. При боли количество ее в задних рогах резко повышается.

Центральная сенситизация может быть уменьшена или полностью заблокирована путем введения ряда веществ, блокирующих NMDA – рецепторы, образование оксида азота, простагландинов. Снижению сенситизации в спинном мозге способствует высвобождение при боли ГАМК. Исследователи отмечают, что центральная сенситизация более чувствительна к ингибиторным и анальгетическим влияниям, если они вводятся до появления болевых ощущений, чем после их появления. Такое обезболивание получило название – предварительная аналгезия. Периферическая и центральная сенситизация или гипералгезия, как и боль в целом, имеет важный биологический смысл, ибо в первую очередь ограничивает двигательную активность и мобилизует прежде всего неспецифические факторы защиты организма или факторы врожденного иммунитета.

Полагают (Кукушкин М.Л. с соавт., 2011), что болевые импульсы поступающие в задние рога спинного мозга стимулируют выделение важнейших нейротрансмиттеров – глутамата, аспартата, субстанции Р, которые взаимодействуют с рецепторами (NMDA,

AMPA, Nk-1) постсинаптической мембраны. NMDA-рецепторы обнаруживаются во всех нейронах ЦНС, но они находятся в неактивном состоянии из-за блокирующего действия магния (Moskowitz M.H., 2008).

Возбуждение AMPA – рецепторов формирует такую двигательную реакцию спинального уровня, как одергивание, в то время как возбуждение NMDA –рецепторов способствует образованию в постсинаптической структуре оксида азота (NO), который, поступая в пресинаптическую терминаль, ускоряет и усиливает выделение вышеназванных нейротрансмиттеров в синаптическую щель, способствуя повышению болевой чувствительности на уровне заднего рога спинного мозга, т.е. формированию центральной гипералгезии.

Полагают (Hall J.E., 2011), что глутамат играет важную роль в формировании локализованной (быстрой), боли, в то время как субстанция Р – нелокализованной хронической боли. II пластина играет большую роль в восприятии и модуляции ноцицептивных импульсов, особенно с кожи. Причем, полагают, что ее клетки - главное место действия опиоидов на уровне спинного мозга.

Считают, что висцеральные афферентные волокна заканчиваются в V и меньше в I пластине заднего рога. По данным Дж.Моргана-мл. и С.Мэгид (1998), V пластина реагирует на ноци- и неноцицептивные сенсорные импульсы и принимает участие в формировании соматической и висцеральной боли.

Миелинизированные А-дельта волокна заканчиваются в I - III пластинах, причем на уровне желатинозной субстанции имеются так называемые крадущиеся клетки, которые обеспечивают связь с нейронами всех пластин, и островковые клетки, которые направляют аксон к пресинаптическим образованиям первичных болевых афферентов; им придают большую роль в торможении передачи болевых импульсов.

В задних рогах спинного мозга содержатся такие нейромедиаторы как энкефалины, динорфин, серотонин, гистамин, ГАМК, норадреналин.

Следует также отметить, что тактильные низкопороговые миелинизированные волокна большого диаметра заканчиваются на уровне IV - V пластин дорсального рога и дают большое количество коллатералей желатинозной субстанции. Отсюда становится понятным эффект обезболивания при действии электрораздражения кожи, акупунктуре, механическом растирании. Эти импульсы, влияя на пре- и постсинаптические мембраны, тормозят выделение медиатора боли - субстанции P и усиливают образование эндогенных опиатов, особенно энкефалинов. Это явление и положено в основу теории «воротного контроля» боли R.Melzack и P.Wall, предложенной ими в 1965 году.

Благодаря связи афферентов с нейронами IX пластины - моторными клетками переднего рога, на уровне спинного мозга (сегментарный уровень) возможно формирование неосознанной двигательной реакции спинального уровня на первичную локализованную боль. Она заключается в непроизвольном одергивании или вздрагивании в результате фазического мышечного сокращения.

Далее при формировании вторичной нелокализованной боли возникает тоническое напряжение гладкой мускулатуры, ее спазм, а в месте повреждения образуются биологические вещества, в т.ч. обладающие аллогенными свойствами. Поэтому при вторичной боли в месте повреждения кроме тонического напряжения поперечно-полосатой мускулатуры обнаруживается спазм сосудов, отек, повышение чувствительности болевых рецепторов.

Ноцицептивная информация, поступившая в задние рога спинного мозга, попадает в мозг по восходящим ноцицептивным путям (спинно-таламический тракт), которые проходят в антеролатеральном (переднебоковом) квадранте спинного мозга.

По данным A.D. Creig (2003) аксоны нейронов I, V-VII пластин заднего рога спинного мозга составляют примерно половину спинноталамического тракта. Причем, если аксоны нейронов I пластины проходят в средней части латерального канатика, т.е. в классическом латеральном спинноталамическом тракте, то аксоны нейронов V – VII пластин формируют вентральный (передний) спинноталамический тракт. Хордотомия спинноталамического тракта уменьшает болевую реакцию на температурное воздействие.

Таким образом в проведении болевых импульсов важнейшее значение принадлежит спинноталамическому тракту, который состоит из неоспинно- и палеоспинноталамического путей. Первый его нейрон находится в спинномозговом узле. Его аксоны, соединенные со свободными нервными окончаниями, проходят в задние рога спинного мозга по задним спинномозговым корешкам. В заднем роге серого вещества спинного мозга находится второй нейрон, аксоны которого начинаются от I - IV пластин заднего рога и многие переходят на противоположную сторону спинного мозга. Передний (вентральный) канатик белого вещества спинного мозга, смещаясь более латерально восходящими волокнами этого пути, заканчивается в ядрах ствола и зрительного бугра.

Как уже отмечалось, более половины волокон спинноталамического тракта не достигает таламуса. Он частично заканчивается в каудальной части ствола мозга, в основном в области гигантоклеточного ядра. Сюда приходят болевые импульсы от конечностей, тела, световая и звуковая информации. Эта область важна не столько для дискриминационной чувствительности, сколько для изменения чувствительности к ноцицептивному раздражителю. Повреждение гигантоклеточного ядра ослабляет реакцию животных на боль, а его стимуляция - усиливает. Кроме того, спинно-таламический путь отдает волокна, которые заканчиваются в среднем мозге, особенно в клиновидном ядре и центральном сером околосредством проводном веществе. Этот проводящий путь берет начало от I и V пластин заднего рога (Maciewicz R., Sandrew B., 1985).

Специальные исследования (метод антидромного тестирования, введение меченой лошадиной пероксидазы и др. (Willis W., 1985), посвященные изучению распределения клеток, дающих в спинном мозге начало второму болевому нейрону, показали, что это зависит не только от вида животных, уровня спинного мозга, но и от зоны проекции в таламусе. Большинство клеток спинноталамического пути проецируется в контрлатеральный таламус. Специальные концентрации ипсилатерально проецирующихся клеток спинноталамического тракта найдены в верхних отделах шейных сегментов и в крестцовом отделе спинного мозга. Большинство нейронов спинно-ретикулярного тракта находится в VII и VIII пластинках заднего рога, в то время как спинноталамические и спинно-мезэнцефалические нейроны концентрируются в I и V пластинках, а спинно-цервикальный тракт - в III, IV и V.

Спинноталамический тракт заканчивается в трех областях таламуса - вентропостеролатеральном ядре, задней группе ядер и медиальных таламических ядрах, играющих различную функциональную роль в чувствительности. В вентропостеролатеральном ядре заканчиваются также нейроны от ядер тройничного нерва. В целом, вентропостеролатеральные и вентропостеромедиальные ядра таламуса составляют так называемое вентробазальное ядро или вентробазальный комплекс, которому принадлежит важная роль в проведении болевых импульсов. Причем, нейронное представительство туловища находится в вентропостеролатеральном, а лица - в вентропостеромедиальном ядре таламуса.

Спинноталамические афференты разделяются на неоспинноталамический и палеоспинноталамический тракты. Неоспинноталамический тракт является филогенетически молодым, лежит в латеральных отделах спинного мозга (рис. 8).

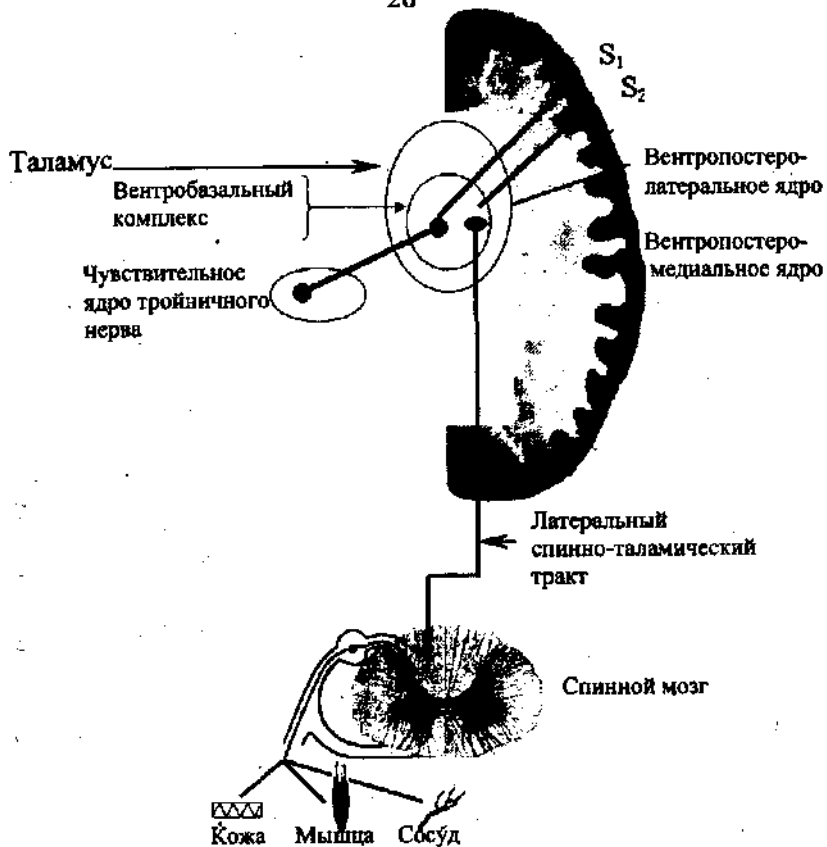


Рис. 8. Неоспинноталамический тракт

Нервные волокна этого пути поступают в вентропостеролатеральное ядро таламуса, которое тесно связано с первой и второй соматосенсорными зонами коры. Спинно-таламические афференты перекрывают в вентропостеролатеральном ядре терминальное поле лемнисковой системы, с участием которой осуществляется передача основной массы импульсов тактильной и глубокой чувствительности. Полагают, что, благодаря слиянию в этой области таламуса болевой, тактильной, суставной и мышечной чувствительной афферентации, в области вентропостеролатерального ядра формируется дискриминационная болевая чувствительность, т.е. определяется локализация ноцицептивного раздражителя, интенсивность боли и ее длительность. Локализованная боль возникает после очень короткого латентного периода (0,1 сек) и болевые импульсы проводятся по быстро проводящим нервным волокнам (А-

дельта). Считают, что главным нейротрансмиттером локализованной боли является глутамат. Это подтверждается тем, что при повреждении вентропостеролатерального ядра происходит нарушение дискриминационной чувствительности и одновременно наблюдается кратковременная аналгезия. Электрическая стимуляция этой зоны вызывает аналгезию и локальные парестезии. Исследованиями, проведенными в нашей лаборатории (Шумарин А.Е., Женило В.М., 1996 - 1999), показано, что при электрическом раздражении ядер таламуса изменяется биоэлектрическая активность различных структур мозга. Стимуляция вентропостеролатерального ядра таламуса проявляется активацией противоболевых образований (центрального серого околотоводопроводного вещества, большого ядра шва) и, напротив, электрораздражение центрального серого околотоводопроводного вещества и большого ядра шва тормозит активность вентропостеролатеральной группы ядер таламуса.

Палеоспинноталамический путь (рис. 9) более старый, лежит в медиальной части ствола, связан с нейронами гигантоклеточного ядра, ядер шва, центрального серого околотоводопроводного вещества, таламуса и лимбическими образованиями, ретикулярной формации, гипоталамусом, медиальными и интраламинарными группами таламуса (задняя группа ядер таламуса), и его вентролатеральными ядрами, а также через ретикулярную формацию с различными зонами коры (рис.8).

Считают (Hall J.E., 2011), что только от 10 до 25 процентов волокон палеоспинноталамического тракта и болевых импульсов, передаваемых по нем достигают зрительного бугра Задняя группа ядер и ядра медиального таламуса также получают информацию по лемнискосым путям о тактильной и глубокой чувствительности, но в значительно меньшем объеме, чем вентропостеролатеральное ядро. Причем, именно нейронам задней группы ядер таламуса и медиального таламуса принадлежит важная роль в генерализованной информации в разные участки мозга. Этот путь принимает участие в передаче информации и развитии ощущения тупой нелокализованной

боли с обязательным участием надсегментарной реакции со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой системы, дыхания, мотиваций и защитной реакции, т.е. принимает участие в формировании вегетативных и эмоциональных проявлений боли.

Установлена различная чувствительность первичной (локализованной) и вторичной (нелокализованной) боли к морфину. Первичная боль мало чувствительна к морфину (только при больших дозах), в то же время вторичная боль имеет выраженную чувствительность к морфину, результатом которой является исчезновение боли (Daniel le Bars et al, 2001).

Именно С-полиморфальные ноцицепторы более чувствительны к изменению рН, брадикинину, чем А-дельта полиморфальные ноцицепторы. Это делает понятным повышение их чувствительности и формирование т.н. периферической гипералгезии.

Такие эффекты позволяют понять возникновение боли на действие неболевого стимула в очаге воспаления (прикосновение, тепло, холод), то есть формирование аллодинии.

Таким образом, спинноталамический тракт, достигая вентробазальных ядер таламуса и соматосенсорной области коры (неоспинно-таламический путь), образует специфическую систему боли, а интраламинарных и задних ядер таламуса (палеоспинно-таламический путь), образует неспецифическую ее систему.

Кроме важнейшего спинно-таламического тракта, в проведении болевых импульсов принимают участие и альтернативные пути. Так, спинно-ретикулярный путь принимает участие в активации вегетативного отдела нервной системы, поскольку активирует ретикулярную формацию ствола мозга, где локализованы адренергические нейроны. Здесь же выделяются ряд нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин, норадреналин, ацетилхолин). Избыточное выделение их при боли формирует такие эмоциональные проявления как паника, страх, эмоциональное напряжение, бессонница.

Нейроны ствола мозга тесно связаны с гистаминергическими нейронами гипоталамуса и фронтальной областью коры головного мозга (Curtis W., Slipman et al, 2008). Нейроны спинномозгового пути заканчиваются в области центрального серого околоспинального вещества и поэтому играют важную роль в активации его нисходящих антиноцицептивных влияний. Болевые импульсы по спинногипоталамическому и спинномозговому путям активируют гипоталамус и таким образом не только принимают участие в формировании вегетативных, эмоционально-поведенческих, но и нисходящих антиноцицептивных влияний.

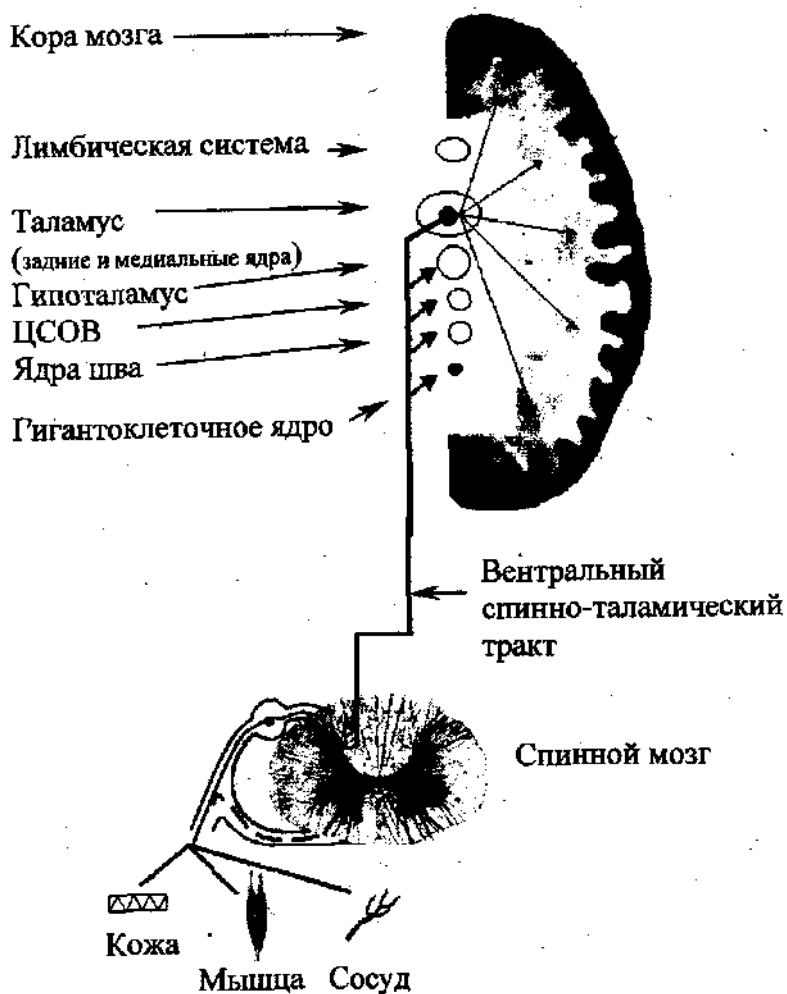


Рис. 9. Палеоспинноталамический тракт

Контакты между афферентными ноцицептивными нейронами и симпатическими нейронами в спинном мозге и активация гипоталамуса обеспечивают вегетативную реакцию на боль, как со

стороны сердечно-сосудистой системы, так и всех видов обмена веществ.

Имеется и ряд других путей передачи болевой информации, особенно слабо локализованной, тупой боли, в частности, мультисинаптическая афферентная система, основу которой составляют короткие нейронные связи.

Учитывая, что в спинном мозге имеется много межсегментарных и перекрестных волокон, полное исключение боли можно наблюдать только после полной его перерезки. Третий нейрон идет от зрительного бугра через заднюю ножку внутренней капсулы к задней центральной извилине, где находится первая соматосенсорная зона (S1), и к верхней стенке боковой борозды, где локализована вторая соматосенсорная зона (SII) коры. Они имеют тесную связь с вентробазальным комплексом. Кроме того, нейроны медиальных ядер таламуса образуют синапсы с клетками передней поясной извилины, что обеспечивает эмоциональный компонент боли.

Роль структур головного мозга в формировании боли

Болевая информация поступает из спинного мозга в головной мозг по ряду выше указанным афферентным путям.

Имеются сведения, что повреждение заднего таламуса у человека и животных уменьшает болевую чувствительность, в то время как электрическая стимуляция его вызывает ощущение жгучей боли (Maciewicz R., Sandrew B., 1985). В клинике повреждение таламуса сопровождается развитием нарастающих с наступлением сна центральных и таламических болей, крайне мучительных, с ощущением жжения в дистальных отделах руки, половине лица и ноге (Михеев В.В., Мельничук П.В., 1981). То, что эти боли нивелируются назначением седуксена, говорит о нарушении роли фильтра импульсов как ретикулярной формации, так и в самом таламусе.

Исследованиями, проведенными в последнее время, показано, что центральная боль развивается при поражении нижнего ствола мозга, коры мозга и межучочного мозга, таламуса, внутренней капсулы и базальных ганглиев. Самой частой причиной центральной боли (92 %) является нарушение кровообращения.

Важное значение в формировании боли принадлежит лимбическим образованиям и переднему (фронтальному) отделу коры. В настоящее время лимбическую систему мозга связывают с вегетативным обеспечением эмоциональных и поведенческих реакций. Причем, по данным Е.О.Брагина (1991), гипоталамус является исполнительным центром в формировании эмоций, а такие лимбические образования как перегородка, гиппокамп, миндалина оказывают модулирующее влияние. По мнению Е.О.Брагина и В.В.Яснецова (1991), в прогнозировании биологической значимости сигнала для организма основное значение принадлежит переднему отделу новой коры и гиппокампу. Полагают, что передняя кора ориентируется на сигналы высоко вероятных событий, а гиппокамп - на сигналы маловероятных событий. В то же время, миндалина не принимает участия в прогнозировании вероятности события и выполняет важнейшую мотивационную функцию. При ее разрушении животное не может выбрать мотивационный стимул: ни пища, ни боль не могут стать доминантными в его поведении, здесь важная роль принадлежит состоянию дофаминергической системы.

Если учесть, что лимбическая кора связана с ассоциативными зонами коры большого мозга, то при психогенном стрессе это является причиной нарушения регуляции механизмов гомеостаза (Чебаевская И.П., Лебедев В.А., 1987). Лимбические образования переднего мозга ответственны за формирование эмоций. Уменьшение или исключение поступления болевой информации в лимбические структуры ослабляет эмоциональные проявления боли (психическое возбуждение, ярость, гнев, страх, агрессию).

По данным R.Maciewicz и V.Sandrew (1985), в медиальном таламусе обнаружено обилие опиатных и энкефалиновых рецепторов,

и поэтому морфин или его аналоги связываются с теми отделами, которые включают эмоциональные компоненты восприятия боли. На эту же систему действуют и антидепрессанты. При перерезке болевых путей, соединяющих таламус с лимбическими образованиями (лейкотомия), интенсивность боли не уменьшается, а изменяется отношение к ней больного вследствие исключения эмоциональных аспектов боли. Боль переносится сравнительно легко, ибо она становится безразличной, как бы далекой.

Важное значение в понимании роли структур головного мозга, вовлекаемых в формирование боли, принадлежит компьютерной томографии. Использование функционального магнитно-резонансного исследования позволяет определить структуры головного мозга, принимающие участие в обработке болевого сигнала, по изменению интенсивности кровотока. Так при тепловом болевом воздействии на кожу груди было установлено, что болевые импульсы поступают в S2 соматосенсорной и теменной коры, зрительный бугор, базальные ганглии, мозжечок. Кроме того происходила билатеральная активация передней коры островка, вентролатеральной предлобной коры (Strigo I.A. et al, 2003).

Используя функциональную магнито-резонансную томографию для анализа структур головного мозга, вовлекаемых в формирование термической боли, воспроизводимой на внутренней поверхности левой руки здоровых праворуких мужчин, было установлено вовлечение в болевой процесс следующих структур головного мозга (Bingel U. et al, 2007): соматосенсорная и моторная кора, область Сильвиевой борозды, внутренняя теменная и поясная кора, островок, медиальная височная извилина, предзатылочная область коры (precuneus), а также медиальные и латеральные ядра таламуса, покрышка, ствол мозга, мозжечок и центральное серое околосредоводное вещество. Сравнение центрального представительства соматической и висцеральной боли (болевое растяжение пищевода) показало, что и при соматической, и висцеральной боли происходит активация соматосенсорной области

коры S2, задней теменной коры, мозжечка, зрительного бугра, базальных ганглиев, передней поясной извилины.

По данным K.L.Casey et al (1996); R.C.Coghill et al (1999), болевые импульсы от кожи поступают в соматосенсорную кору (S1 и S2), кору островка и переднюю поясную кору.

Использование (Uri Ladabaum et al, 2000) позитронной эмиссионной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии у человека позволило установить при соматической боли активизируемые зоны мозга. Это центральное серое околотоводопроводное вещество (aqueductus gray) ствола мозга, гипоталамус, зрительный бугор, мозжечок, передняя поясная кора (anterior cingulate), островок (Insula), предлобная кора (prefrontal), нижняя теменная (inferior parietal), соматосенсорная область коры S1 и SII, первичная моторная и премоторная кора (primary motor and premotor cortices),

По данным Robert V. Daroff et al,(2012) при болевой стимуляции вовлекаются ряд структур головного мозга человека: S1 и S2 соматосенсорной области коры, центральное серое околотоводопроводное вещество (Aqueductus gray), моторная кора, нижняя предлобная и кора островка. Полагают, что первичная соматосенсорная кора (S1) принимает участие в обработке (анализе) болевой информации, ее интенсивности и локализации. Клинические наблюдения у людей при травме или кровоизлиянии в этой области коры показывают неспособность больных ощущать локализованную боль на противоположной стороне тела (Winn H.R., 2011).

Соматосенсорная область коры (SII) выполняет функцию распознавания болезненного стимула, болевого обучения и интеграцию тактильного и болевого ощущения.

Экспериментальные исследования показывают, что удаление S1 с соматосенсорной области коры головного мозга приводит к увеличению порога болевой чувствительности на противоположной стороне, а разрушение SII снижает болевой порог на контрлатеральной стороне. В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин (1986);

В.К. Решетняк (2009) полагают, что соматосенсорная зона коры (SI) выполняет тонкий дискриминационный анализ соматической чувствительности и ответственна за восприятие и формирование ощущений, связанных с первичной эпикритической болью; область же SII отвечает за первичный ситуационный анализ, определяет степень ответной реакции при ноцицептивном раздражении, оценивая при этом ее интенсивность и контролируя вход ноцицептивных сигналов путем модулирующего влияния на активность антиноцицептивной системы. Согласно более ранним данным зарубежных ученых, зона SII принимает участие в регуляции двигательного акта на боль, а SI - в восприятии боли. Орбитально-фронтальная область коры формирует сложные эмоционально-аффективные проявления боли и психические переживания.

Полагают, что общая реакция соматосенсорной зоны коры на боль заключается в одновременном чувствительно-дискриминативном анализе раздражителя (SI) и запуске адаптивных систем и эмоциональных форм поведения (SII) (Шухов В.С., 1990). С возбуждением фронтальных и теменных областей коры и экстралимбической системы связывают генерализованные формы ощущений, ассоциирующиеся с эмоционально-аффективными и моторно-мотивационными проявлениями боли. Кроме того, в общекогнитивном процессе осознания боли могут принимать участие зрительные, обонятельные, слуховые сенсорные зоны коры.

Передняя поясная кора ответственна за аффективные проявления боли, а островок (Insula), полагают, обеспечивает взаимодействие между сенсорными и аффективными аспектами боли. Префронтальная кора играет важную роль в познавательном процессе эндогенной модуляции боли (Winn H.R., 2011), а вторичная соматосенсорная область коры (SII) и островок (insula) выполняют высшие функции – перцепцию. Эмоциональные аспекты болевой перцепции формируются передней поясной корой (anterior cingulate cortex), задним островком (posterior insula) и частью лобной, теменной и височной долей (operculum).

По мнению S.B. McMahon et al (2013) при боли активируются лимбические и паралимбические зоны мозга, соматосенсорная кора, особенно передняя поясная кора, предлобная кора. Одновременно с этим вовлекаются опиатные и неопиатные механизмы модуляции боли.

Ряд авторов (McMahon S.B. et al, 2013) на основании анализа научной литературы, посвященной вовлечению различных структур головного мозга в формирование боли с использованием таких современных методов исследования как электроэнцефалография, функциональная магнито-резонансная томография, магнитоэнцефалография, магниторезонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, фотоно-эмиссионная компьютерная томография, сделали вывод о том, что болевые импульсы поступают в ретикулярную формацию ствола мозга, мозжечок, парабрахиальное ядро заднелатерального моста, центральное серое околосредовое вещество, миндалина, гипоталамус, островок, зрительный бугор, переднюю и заднюю поясную кору, соматосенсорную зону коры (S1 и S2), моторную зону коры.

Ретикулярная формация ствола мозга и гипоталамус ответственны за активацию симпатико-адреналовой системы и вегетативные реакции, мозжечок формирует модуляцию соматической и висцеральной боли, предлобная кора, передняя поясная кора и лимбические структуры формируют эмоциональные аспекты боли. Соматосенсорная область коры и кора островка формируют локализацию боли. Моторная зона коры формирует двигательные реакции супраспинального уровня. Многие структуры мозга, выполняющие функцию антиноцицепции, формируют нисходящие тормозные влияния, т.е. модуляцию боли.

Все вовлекаемые в формирование боли структуры головного мозга представлены на рисунке 10.

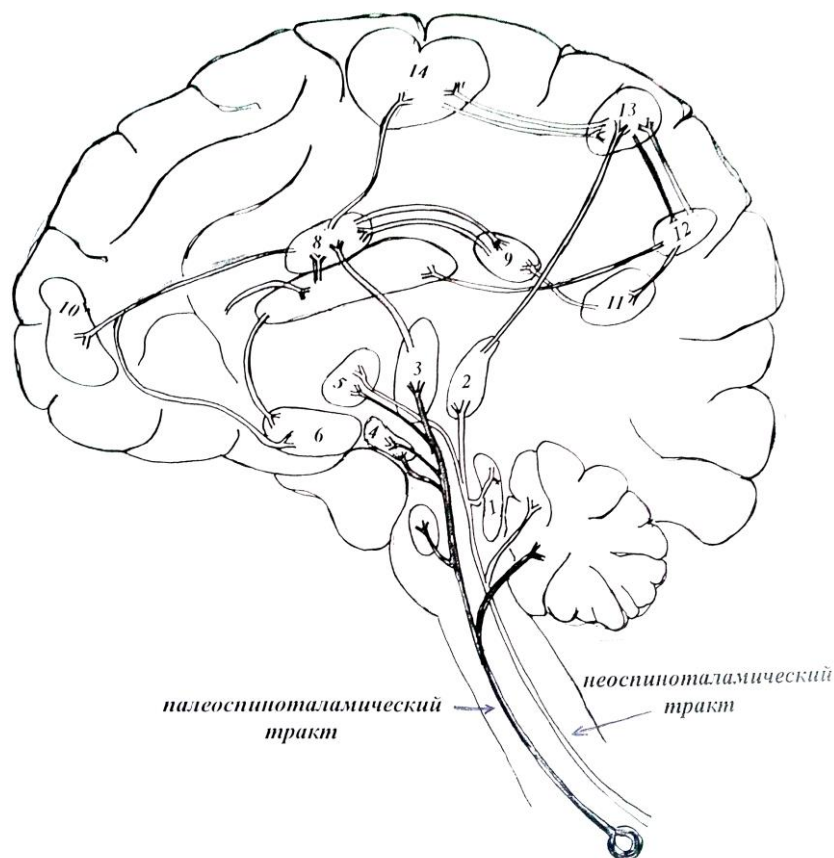


Рис.10. Структуры головного мозга, принимающие участие в обработке болевого сигнала и формировании боли (1 – центральное серое околоспинальное вещество, 2 – вентропостеролатеральное ядро таламуса, 3 – медиально дорзальное ядро вентрокаудальная часть, 4 – гипоталамус, 5 – вентромедиальный задний комплекс, 6 – миндалина, 7 – островок, 8 – передняя поясная кора, 9 – лобная кора, 11 – Задний теменной комплекс, 12 – вторая соматосенсорная кора S2, 13 – первая соматосенсорная кора S1, 14 – моторная кора).

Функции структур мозга, формирующих болевое ощущение

Среди названных структур авторы особенно выделяют соматосенсорную зону коры (S1 и S2) наиболее важную для перцепции, определяющую локализацию и продолжительность боли, а также возбуждение болевыми импульсами таких структур лимбической системы, как ядра зрительного бугра, гипоталамуса, гиппокампа, миндалины, поясной извилины коры мозга, отвечающих

за формирование эмоций и половое влечение, мотивацию, что делает понятным их изменение при формировании боли. Клинические наблюдения показывают, что в случае кровоизлияния в мозг, затрагивающего соматосенсорную область коры головного мозга (S1 и S2), больной не может определить локализацию боли и описать природу болезненного стимула.

Особенно выделяют соматосенсорную зону коры (S1 и S2) наиболее важную для перцепции, определяющую локализацию и продолжительность боли.

Возбуждение болевыми импульсами таких структур лимбической системы как ядра зрительного бугра, гипоталамуса гиппокампа, миндалина, поясной извилины коры мозга, отвечающих за формирование эмоций и половое влечение мотивацию, делает понятным их изменение при формировании боли. Клинические наблюдения показывают, что в случае кровоизлияния в мозг, затрагивающего соматосенсорную область коры головного мозга (S1 и S2), больной не может определить локализацию боли и описать природу болезненного стимула. Полагают, что зона S I определяет локализацию боли и ее интенсивность. Раздражение этой зоны коры вызывает на противоположной стороне ощущение температуры, парестезии. Повреждение её в результате травмы или кровотечения вызывает у человека гипоалгезию и трудности локализации болевого стимула. Зона S II. Выполняет функцию порогового распознавания болевого стимула, но уровень активности этой зоны не зависит от интенсивности болевого стимула. Установлено, что возбуждение при боли зоны S II происходит раньше, чем S I. При больших повреждениях S I и S II исчезает дискриминативная болевая чувствительность (Craig A.D. (Bud), 2003).

Островок (Insula) – центральная структура в матрице боли, ибо обязательно активизируется при формировании боли. Причем при ноцицептивной информации вовлекается передняя и средне/передняя часть островка (Winn H.R., 2011).

Передняя поясничная извилина (Anterior cingulate cortex, ACC)

- эта зона коры формируется эмоциональный дистресс и селекцию реакции на болевой стимул.

Лобная кора (prefrontal cortex) - обеспечивает высшие познавательные функции и осуществляет эндогенную модуляцию боли. Эта зона коры вовлекается всегда при действии болевого стимула, особенно при хронической боли.

Задняя поясничная извилина (Posterior cingulate cortex, PCC) – формирует хорошо локализованную боль. Повреждение ее резко снижает болевую чувствительность.

Центральное серое околосредоводное вещество (Aqueductus grey) – является важнейшей структурой головного мозга, ответственной за организацию и эффекты нисходящих тормозных влияний при боли.

Согласно современным представлениям в коре головного мозга человека нет отдельного «болевого центра», который бы формировал все аспекты боли. Именно многие корковые области и формируют «болевою матрицу» (Winn,2011).

Глава II

Антиноцицептивная система.

Эндогенные механизмы регуляции болевой чувствительности.

Хорошо известно, что регуляция различных функций в организме осуществляется системами, обладающими противоположными эффектами, благодаря чему и возможно поддержание функции на определенном уровне. Так, регуляция уровня глюкозы обеспечивается взаимодействием между эффектами инсулина и контринсулярными гормонами, уровень кальция и фосфора - влиянием кальцитонина и паратгормона, поддержание крови в жидком состоянии - свертывающей и противосвертывающей системами, Поддержание системного артериального давления балансом между симпато-адреналовой и парасимпатической системами.

Говоря о боли, мы рассматривали ее в рамках функционирования сложной системы боли, и только недавно (30-40 лет назад) было сформулировано учение об антиноцицептивной (противоболевой) системе организма.

Ощущение боли является результатом взаимодействия между болевыми (ноцицептивными) и противоболевыми (антиноцицептивными) механизмами.

Обращая внимание на исключительно большую роль антиноцицептивной системы в формировании болевого ощущения, можно сделать заключение, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Например, солдат во время боя или человек во время нападения на него и угрозы жизни не замечают повреждения и ощущение боли не формируется. Существует мнение, что возникновение боли обусловлено недостаточностью антиноцицептивной системы (Крыжановский Г.Н., 1973, 1974, 1997; Калюжный Л.В., Голанов Ё.В., 1980; Шток В.Н.,

1988; Овсянников В.Г., 1990, 1997, 2003; Sicutary F., 1981. Bingel U. et al, 2007; Jones H.R. et al, 2013).

Активация противоболевой системы происходит под влиянием болевых импульсов, и это делает понятным, почему и само возникновение боли является причиной ее нивелирования и исчезновения (Овсянников В.Г., 1990, 1997, 2003, 2011). По мнению Л.В.Калюжного и Е.В.Голанова (1980), возникновение боли или, наоборот, включение антиноцицептивной системы определяется не характером действующего на организм раздражителя, а его биологической значимостью. Следовательно, если антиноцицептивная система находится в состоянии постоянной активации, боль у человека и животного на не опасное воздействие факторов внешней и внутренней среды не возникает. В процессе эволюции животного мира для выживания организма сформировались механизмы, обеспечивающие возникновение боли только на опасный (т.е. биологически значимый для организма) раздражитель.

Эти же авторы, анализируя последовательность формирования антиноцицептивной системы, приходят к выводу, что в филогенезе контроль болевой чувствительности начал осуществляться, прежде всего, гуморальными факторами, особенно опиатами, нервные же механизмы регуляции боли появились на более поздних этапах эволюции. Система «центральное серое околосредовое вещество - ядро шва» потребовала создания на уровне бульбарно-мезэнцефалического отдела самостоятельного механизма контроля болевой чувствительности с помощью серотонина и катехоламинов, а с развитием эмоций появился гипоталамический уровень контроля болевой чувствительности (Калюжный Л.В., Голанов Е.В., 1980). Развитие коры головного мозга способствовало формированию коркового уровня контроля болевой чувствительности, необходимого для условно-рефлекторной и поведенческой деятельности человека. В ходе эволюции сформировался неоспинноталамический тракт. По этому тракту поступают болевые импульсы в соматосенсорную

область коры, способствующие формированию неосознанной двигательной реакции (спинальный рефлекс) и точному определению места повреждения, т.е. источника боли.

В настоящее время можно выделить три важнейших механизма антиноцицепции:

1. Поступление афферентной информации в задние рога спинного мозга по толстым миелинизированным волокнам от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности.
2. Нисходящие тормозные влияния из структур головного мозга на уровне задних рогов спинного мозга (энкефалин-, серотонин-, ГАМК-, адренергические), активируемые при формировании боли.
3. Гуморальные механизмы антиноцицепции (образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирование болевого ощущения).

а) Роль афферентной информации в антиноцицепции

Поступающая в спинной мозг по толстым миелиновым волокнам (А – альфа и А – бета) информация от тактильных, температурных, проприоцепторов стимулирует образование нейронами задних рогов энкефалинов и эндорфинов.

Они тормозят образование и выделение в синаптическую щель субстанции Р из пресинаптической терминали. Конечным итогом является подавление передачи болевого импульса в ЦНС и невозможность формирования болевого ощущения (рис.11).

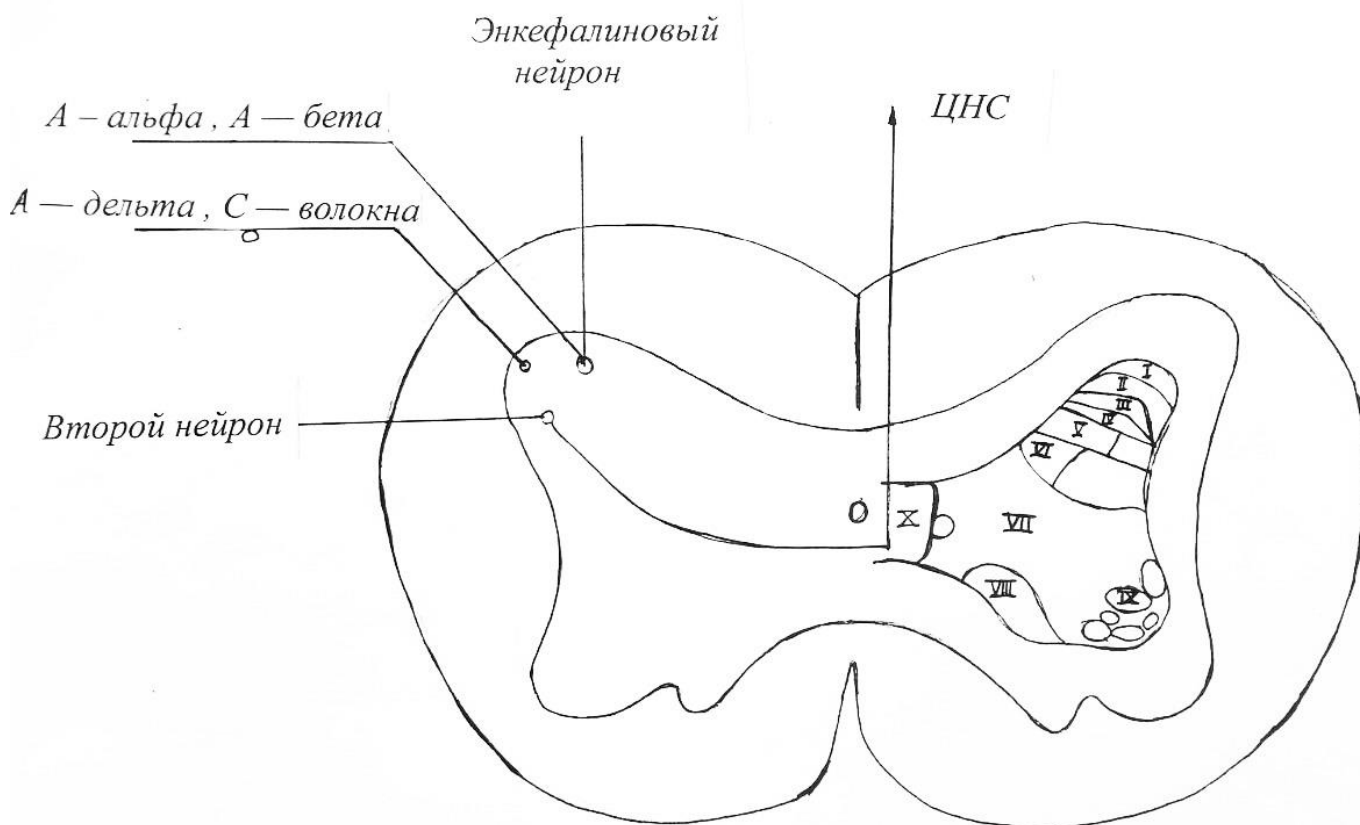


Рис.11. Блокада передачи болевого импульса на уровне задних рогов спинного под влиянием афферентации по толстым миелиновым волокнам.

Классическим примером такой модуляции боли является уменьшение болевого ощущения при массаже, тепловом прогревании, акупункктуре.

В то же самое время дефицит такой информации (например, при ампутации конечностей) способствует формированию фантомной боли, вследствие снижения образования эндогенных опиоидов.

При этом, вероятно, нейроны задних рогов спинного мозга начинают спонтанно генерировать импульсы. Вследствие их спонтанной деполяризации, импульсы поступают по проводящим болевым путям в головной мозг, формируя болевое ощущение в структурах отсутствующей конечности.

б) Нисходящие тормозные влияния

Важное значение в антиноцицепции принадлежит ряду структур головного мозга: гигантоклеточному ядру, ядрам шва, центральному серому околотоводопроводному веществу, гипоталамусу, миндалине, островку, передней и задней поясной коре, фронтальному отделу коры головного мозга. Именно эти структуры головного мозга осуществляют так называемые нисходящие тормозные влияния на уровне задних рогов спинного мозга и, таким образом, выполняют функцию антиноцицепции.

Схема такого влияния представлена на рис.12.

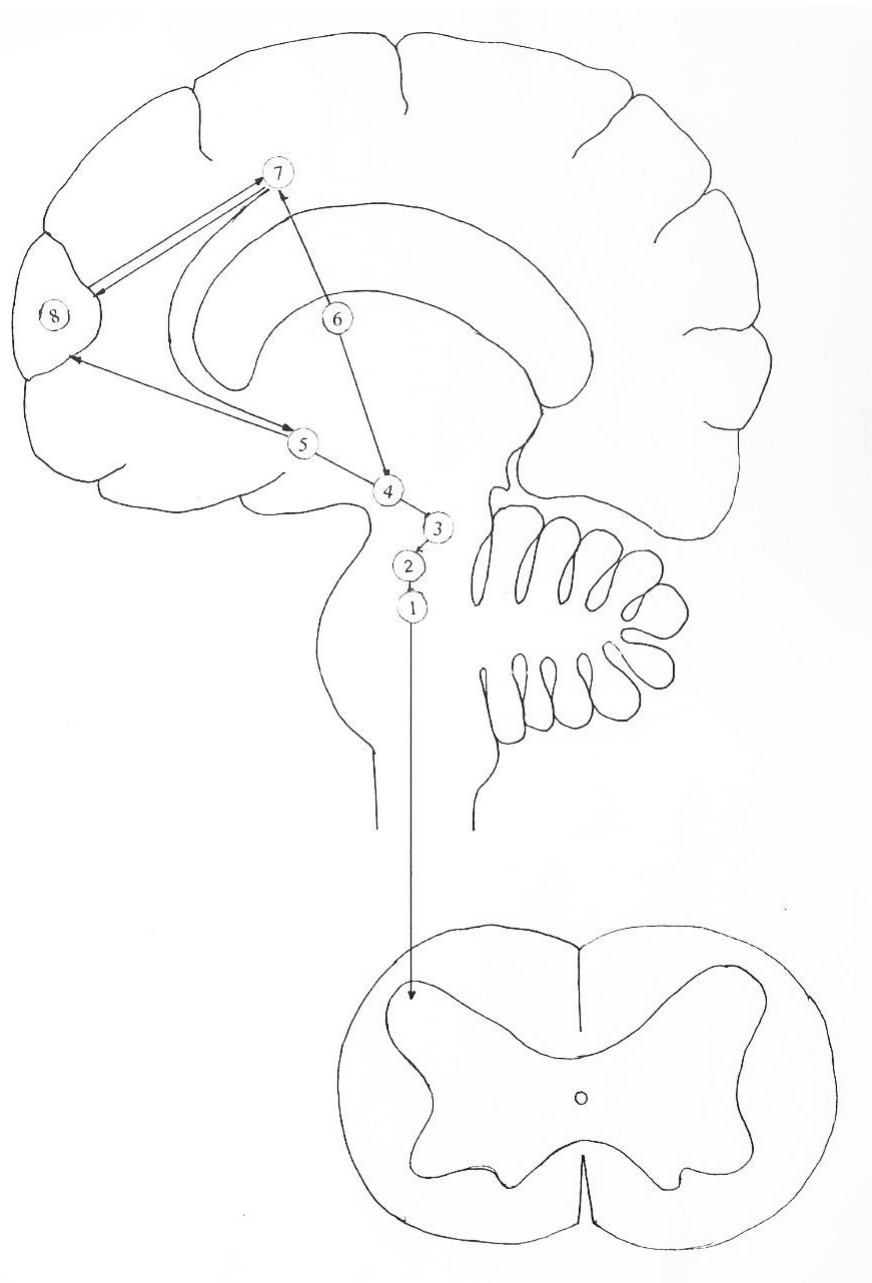


Рис. 12. Нисходящие тормозные влияния (1 - гигантоклеточное ядро,

2 – ядра шва, 3 – центральное серое околотоводопроводное вещество, 4 – гипоталамус, 5 – миндалина, 6 – островок, 7 – передняя и задняя поясная корв, 8 – фронтальная область коры).

По мнению С.Е.Urch (2009); Н.Р.Jones et al (2013) нисходящие влияния исходят из коры мозга, включающих лобную долю коры мозга и переднюю поясную кору, гипоталамус, миндалину, серое околотоводопроводное вещество (*Aqueductus gray*), ствол мозга и проявляют ингибирующий эффект на уровне задних рогов спинного мозга.

Среди важнейших гуморальных факторов в осуществлении нисходящих влияний принадлежит опиоидам (энкефалины), и моноаминам (серотонину, норадреналину, дофамину), ГАМК.

Серотонинергические нейроны в основном локализованы в сером околотоводопроводном веществе и ростральном вентромедиальном мозге. Серотонинергические нисходящие пути рассматриваются как главная эндогенная модуляторная система и главная мишень супраспинальной анальгезии.

Норадренергические нейроны локализуются в *locus ceruleus* и покрышке моста. Нисходящие адренергические влияния обеспечивают подавление болевого потока через пресинаптические альфа 2 адренорецепторы за счет входа кальция в пресинаптическую терминаль, что блокирует выделение в пресинаптическую щель основных нейротрансмиттеров. При взаимодействии норадреналина с альфа – 2 адренорецепторами происходит гиперполяризация мембраны нейрона, и она становится невозбудимой для нейротрансмиттера.

Дофаминергические нейроны локализуются в заднем околотоводочковом таламусе. Их активация приводит к возбуждению D- 2 –рецепторов, что уменьшает реакцию на болевой стимул (рис.13).

ГАМК стимулирует открытие гиперполяризующих хлоридных каналов при взаимодействии с ГАМК_A- рецепторами или при связи с

ГАМКв – рецепторами вызывает гиперполяризацию калиевых каналов (Babos M.B., 2013).

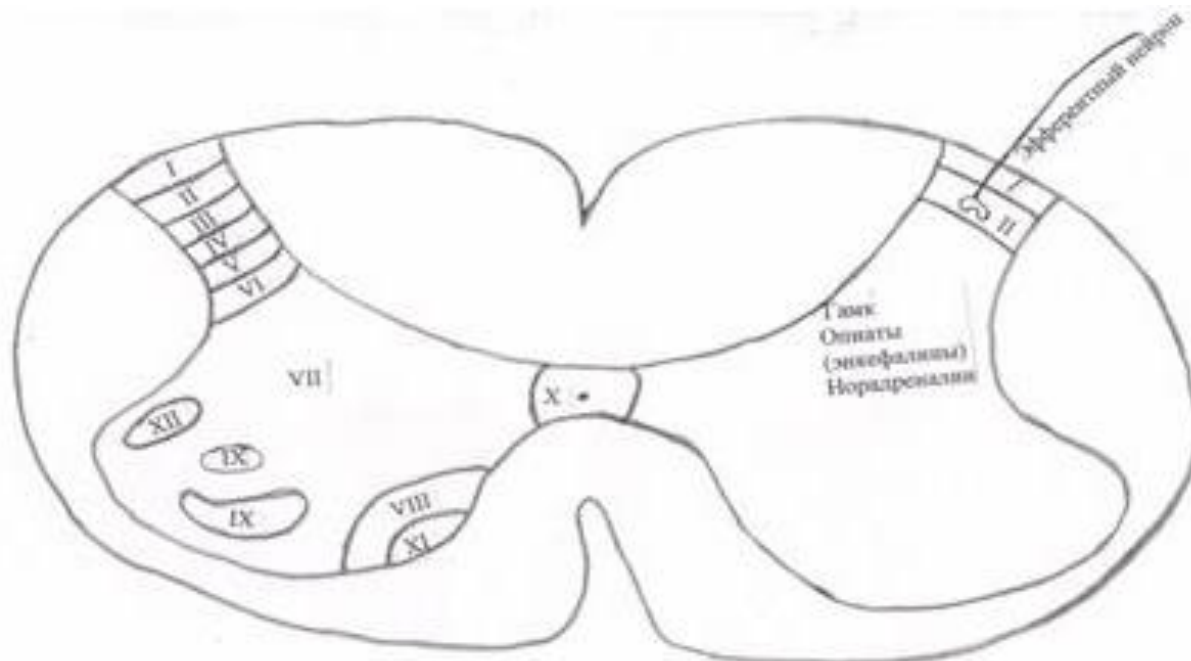


Рис. 13. Схема нисходящих энкефалин-, серотонин- норадреналин-, дофаминергических тормозных влияний на уровне заднего рога спинного мозга.

Общий механизм нисходящих тормозных влияний

Нисходящие тормозные влияния осуществляются через освобождение в задних рогах спинного мозга таких ингибиторов нейротрансмиттеров как энкефалины, эндорфины, ГАМК, серотонин, норадреналин. Они или тормозят вход ионов кальция в пресинаптические нервные терминалы первого нейрона боли, или вызывают гиперполяризацию постсинаптической нервной терминалы за счет усиления выхода калия и повышения отрицательного заряда потенциала покоя.

При этом ГАМК вызывает гиперполяризацию через активацию входа хлорида в постсинаптическую терминаль при соединении с ГАМК- А рецепторами, а при соединении с ГАМК- В рецепторами гиперполяризация мембраны осуществляется за счет выхода калия. Соединение опиатов с мю-опиатными рецепторами и норадреналина с альфа2-адренорецепторами вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, что делает невозможным передачу болевого импульса на второй болевой нейрон и в головной мозг.

На уровне спинного мозга обнаружены два механизма подавления боли - это сегментарный контроль и системы нисходящего контроля. Сегментарный контроль осуществляется на уровне задних рогов спинного мозга в желатинозной субстанции. Согласно воротной теории R.Melzack и P.Wall (1965), восприятие боли зависит от баланса между притоком импульсов по толстым нервным волокнам, возникающих в результате действия неповреждающих факторов (например, поглаживание, растирание, электрораздражение, акупунктура), и по нервным волокнам малого диаметра (как следствие действия на ткани повреждающих факторов). Если доминирует приток импульсов по таким болевым нейронам, активируются спинно-таламические пути и появляется боль. Если доминирует приток импульсов по толстым волокнам нейрона, возникает пресинаптическое торможение (входные ворота для болевой информации закрываются - отсюда и название теории боли - «теория ворот»), следовательно, спинно-таламические пути не активируются и боль не возникает. Жизненность этой концепции подтверждает эффективность обезболивания при поглаживании или растирании кожи после удара, чрезкожной стимуляции, акупунктуре. По современным данным, эти обезболивающие эффекты объясняются не только сегментарным контролем, но и включением надсегментарных механизмов контроля, в т.ч. и гуморальных.

Обнаружена гипоталамо-спинальная система торможения боли. Аксоны нейронов паравентрикулярного, медиального преоптического ядра, дорсальных отделов гипоталамуса спускаются в спинной мозг

и, заканчиваясь в желатинозной субстанции, осуществляют супраспинальный контроль болевой чувствительности на уровне спинного мозга, эта система активируется анальгетиком циклозоцином (Шток В.Н., 1988).

Важное значение в обезболивании на уровне спинного мозга принадлежит нисходящим антиноцицептивным влияниям, которые осуществляются через $\alpha 2$ -адренергические, серотониновые и β , δ , κ -опиатные рецепторы, т.е. энкефалическим образованиям, норадреналину и серотонину в желатинозной субстанции задних рогов. Место приложения действия морфия и морфомиметиков является и желатинозная субстанция спинного мозга. Этот обезболивающий эффект блокируется налаксоном. Значение серотонина в обезболивании на спинальном уровне подчеркивается наблюдением, когда его уменьшение в спинном мозге уменьшает интенсивность морфиновой анестезии. Обезболивающий эффект антидепрессантов связан с блокадой обратного захвата катехоламинов и серотонина. А.А.Панин и А.А.Карелин (1984) считают это следствием влияния нисходящих волокон, а не существованием спинальных серотонинергических нейронов. В настоящее время многие исследования подтверждают, что эндогенные опиаты, как и препараты опия, блокируют выделение субстанции Р задних рогов спинного мозга. Уменьшение или отсутствие медиатора боли - субстанции Р является, вероятно, тем механизмом, который вызывает обезбоживание на уровне задних рогов спинного мозга, т.е. осуществляет «воротный» контроль боли.

По данным В.Н.Шток (1988), антиноцицепция зрительного бугра связана с ретикулярным таламическим ядром, при стимуляции которого тормозные импульсы идут к другим ядрам зрительного бугра.

Установлено, что контроль болевой чувствительности системой центральное серое околотоводопроводное вещество - ядра шва не зависит от влияния опиатной системы. В клинике при сильных болях у неоперабельных больных используется стимуляция через

вживленные электроды ядер гипоталамуса и центрального серого околотоводопроводного вещества, составляющих важное звено в противоболевой системе (Серков Ф.Н., Казаков В.Н., 1980). При этом воздействие постоянного тока и прямоугольных импульсов с частотой 77 Гц через 10-15 минут после включения тока вызывает адаптацию к боли, которая продолжается 8-12 часов после его выключения. Эксперименты на животных и клинические наблюдения показывают, что раздражение центрального серого околотоводопроводного вещества, ядер шва, черной субстанции, синего пятна, ростральной части хвостатого ядра и перегородки вызывает состояние аналгезии. Установлено, что эти эффекты связаны с такими гуморальными факторами как эндорфины и энкефалины, серотонин, норадреналин, а также активацией ГАМК и глицина. Есть основание полагать, что нисходящие пути антиноцицептивной системы опосредуются следующими гуморальными механизмами - норадреналин - серотонин - дофаминергическими, а также опиоидергическими. Так, по современным данным, адренергические нисходящие антиноцицептивные пути начинаются преимущественно в центральном сером околотоводопроводном веществе и ретикулярной формации, серотонинергические - из ядер шва, а опиоидергические - из ядер шва и ретикулярной формации. Последние реализуются через энкефалины и бетта-эндорфин. Если адренергические влияния опосредуются через пре- и постсинаптические α -адренорецепторы, то эндогенные опиоиды действуют пресинаптически, ингибируя освобождение субстанции Р. Анализируя нисходящие анальгетические влияния В.К.Решетняк (2009) констатирует, что при активации ядер шва это происходит через серотонинергические нисходящие влияния, при стимуляции парагигантоклеточного ядра аналгезия возникает за счет эндорфин- и норадренергических систем, а синего пятна в вентральной части ретикулярной формации моста - за счет НА-ергических нисходящих влияний на задние рога спинного мозга. Хвостатое ядро, черная субстанция и красное ядро также выполняют функции антиноцицепции.

Центральные структуры головного мозга оказывают не только нисходящее влияние на спинальном уровне, но и модифицируют болевые сигналы в местах их переключения различных центральных структур мозга. Имеются многочисленные наблюдения, когда раздражение ряда структур мозга дает уменьшение боли или эффект обезболивания и, наоборот, их разрушение усиливает боль. Последнее свидетельствует о том, что выключение отдельных компонентов антиноцицептивной системы усиливает боль, и косвенно подтверждает постоянное тормозное влияние антиноцицептивной системы на болевые проводящие пути и формирование боли.

Аналгетическая система мозга включает кору мозга, ядра гипоталамуса (паравентрикулярные и медиальные преоптические ядра дорсального отдела), центральное серое околотоводное вещество мозга, ядра шва, гигантоклеточное ядро. Как уже говорилось, гипоталамо-спинальная аналгетическая система заканчивается в желатинозной субстанции и активируется аналгетиком циклозоцином. При активации медиальных ядер гипоталамуса, центрального серого околотоводного вещества, ядер шва и ретикулярной формации развивается мощная аналгезия. При разрушении же центрального пучка покрышки дорсомедиальных ядер гипоталамуса, таламуса, введении столбнячного токсина в задние рога спинного мозга, зрительный бугор, ядра тройничного нерва резко усиливаются болевые ощущения или вызываются спонтанные боли (Melzack R. et al., 1958; Крыжановский Г.Н., 1973; 1974; 1980).

Механизмы нисходящих тормозных влияний на уровне спинного мозга.

Болевые импульсы поступающие в центральную нервную систему по палеоспинноталамическому тракту, вызывают возбуждение ряда структур ЦНС, выполняющих антиноцицептивную функцию (гигантоклеточное ядро, ядра шва, ЦСОВ, гипоталамус, кора мозга) за счет так называемых нисходящих ГАМК, энкефалин-,

серотонин-, адренергических тормозных влияний на уровне задних рогов спинного мозга.

Нисходящие ГАМК-, норадреналин-, опиатергические тормозные влияния на уровне задних рогов спинного мозга осуществляются путем освобождения таких ингибиторных нейротрансмиттеров, как ГАМК, норадреналин и эндогенные опиаты (энкефалины и эндорфины). Механизм их тормозных влияний различен, но в целом уменьшает чувствительность второго болевого нейрона путем уменьшения поступления кальция и натрия в пресинаптические терминалы или гиперполяризации, то есть входом калия в постсинаптический нейрон. При этом ГАМК взаимодействует с ГАМК-А или ГАМК-В рецепторами, норадреналин с альфа₂-адренорецепторами, а эндогенные опиаты с мю- и дельта-опиатными рецепторами. Результатом этого является торможение поступления болевого импульса в ЦНС и, таким образом, нивелирование боли. (Mary Beth Babos et al, 2013, Hall J.E., 2011).

ГАМК – соединяется с ГАМК_В рецепторами, активирует калиевые каналы и формирует гиперполяризацию постсинаптической терминалы, препятствуя, таким образом, передаче болевого импульса в ЦНС.

Норадреналин возбуждает альфа-2-адренорецепторы, что способствует увеличению входа калия в постсинаптической нейрон, формируя его гиперполяризацию.

Эндорфины и энкефалины взаимодействуют с мю- и дельта-опиоидными рецепторами, стимулируя усиленный выход калия из постсинаптической терминалы, тормозя передачу болевого импульса в ЦНС. Полагают также (J.E.Hall,2011), что нисходящие волокна, поступающие из структур головного мозга в задние рога спинного мозга выделяют серотонин, который стимулирует выделение энкефалина, последний, полагают, вызывает пре- и постсинаптическое торможение и болевые импульсы, поступающие в спинной мозг по А-дельта и С-волоконкам не формируют болевое

ощущение и двигательную реакцию спинального уровня (одергивание, отпрыгивание).

Таким образом, нисходящая ингибиторная система тесно взаимосвязана с тремя нейротрансмиссивными системами: опиатной, норадренергической и серотонинергической (Robert V. Daroff et al, 2012). Эндогенные опиоиды (бета-эндорфин, мет- и лейцинэнкефалин, динорфин) обнаружены в миндалине (Amygdala), гипоталамусе, центральном сером околоспинальном веществе, ядрах шва. Норадренергические волокна нейронов ствола мозга и моста через заднелатеральный канатик спинного мозга достигают задних рогов спинного мозга. Стимуляция этих областей головного мозга или введение такого агониста альфа – 2 адренорецепторов как клонидин формирует аналгезию. Что касается серотонинергических нейронов, то много их обнаруживается в ядрах шва. Их аксоны спускаются в спинной мозг и в составе заднелатерального канатика достигают также задних рогов спинного мозга. Введение серотонина в спинной мозг формирует аналгезию, а повреждение ядер шва снижает интенсивность морфиновой аналгезии. Установлено, что трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата в синапсах серотонина и норадреналина снижают интенсивность боли, поскольку полагают, это связано с увеличением их концентрации в нейронах нисходящих ингибиторных путей.

Результатом действия высвобождаемых гуморальных факторов является снижение или блокада чувствительности вторых нейронов к поступающим болевым импульсам путем уменьшения входа кальция в пресинаптические нервные терминалы или формированием гиперполяризации постсинаптических нервных терминалов

Таким образом, антиноцицептивная система формируется на различных уровнях ЦНС и представлена сегментарным и центральным (супрасегментарным) уровнями контроля, а также гуморальными механизмами - опиоидной, моноаминергической (норадреналин, дофамин, серотонин), холин- и ГАМК-ергическими, канабиноидной, орексиновой, АТФ-ергической системам.

Согласно современным данным, химические вещества участвуют в модуляции боли на уровне рецепторов, проведения импульсов в ЦНС и нисходящего контроля интенсивности боли.

в) Гуморальные механизмы антиноцицепции.

1. Роль эндогенных опиатов в антиноцицепции

Впервые в 1973 году было установлено избирательное накопление веществ, выделенных из опия, например морфина или его аналогов, в структурах мозга. В них обнаружены опиатные рецепторы. Наибольшее их количество находится в отделах мозга, передающих ноцицептивную информацию. В частности, наибольшее количество опиатных рецепторов сосредоточено в таких местах передачи болевой информации, как желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, ретикулярная формация, центральное серое околосредоводопроводное вещество, гипоталамус, таламус, лимбические структуры и кора мозга. Кроме ЦНС опиатные рецепторы обнаружены в вегетативных ганглиях, на нервных терминалях, иннервирующих внутренние органы, надпочечниках, гладких мышцах желудка.

Опиатные рецепторы обнаружены у живых существ, начиная от рыб и кончая человеком. Морфин или его синтетические аналоги, а также аналогичные вещества, образующиеся в самом организме (эндогенные опиаты - энкефалины и эндорфины), связываются с опиатными рецепторами. Пресинаптическая активация опиоидных рецепторов подавляет высвобождение таких нейротрансмиттеров как субстанция Р и глутамат, обеспечивающих передачу болевых импульсов в ЦНС и формирование боли. Постсинаптическое возбуждение опиатных рецепторов вызывает подавление функции нейрона за счет гиперполяризации мембраны и в конечном итоге ингибирует болевое ощущение (Robert B. Daroff et al, 2012).

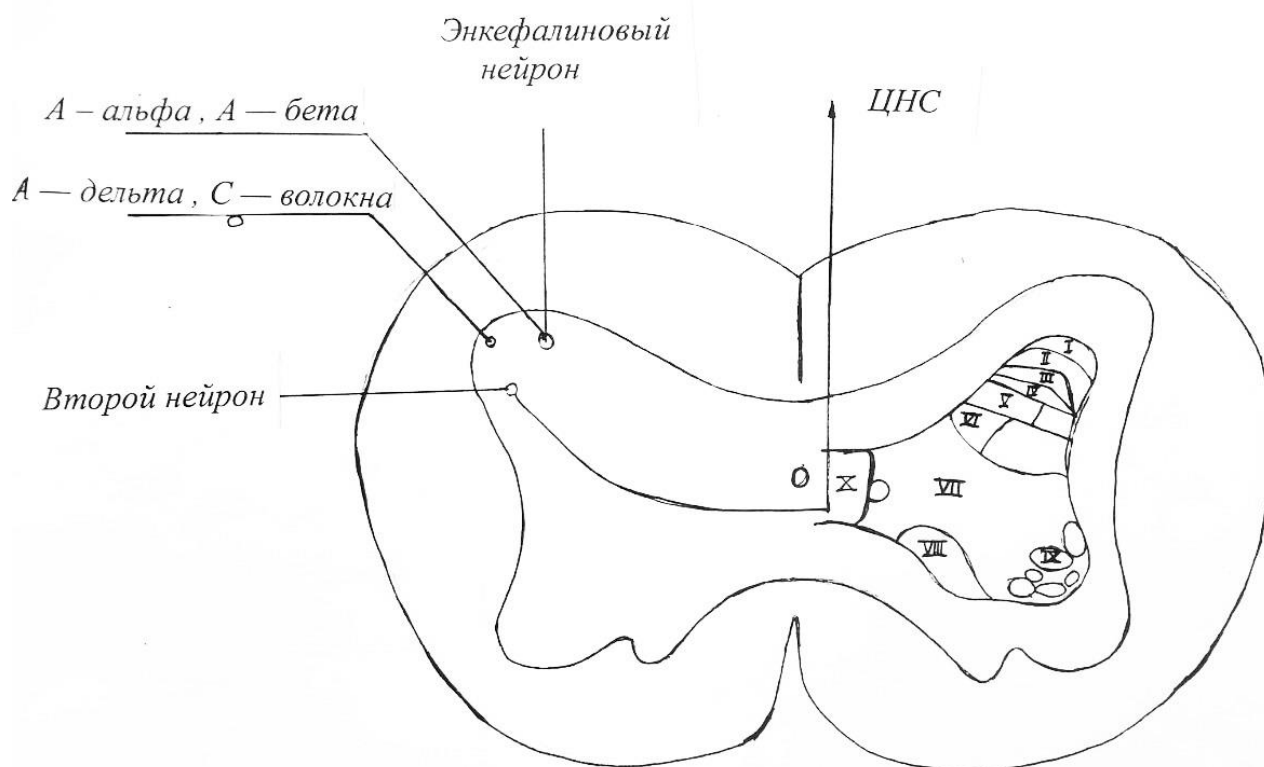


Рис.14. Механизм пресинаптической блокады боли опиатами.

В настоящее время известна гетерогенность ряда рецепторов химических веществ - адренергических (α_1 , α_2 , β_1 , β_2), дофаминергических (D1 и D2), холинергических (M и N) и гистаминергических (H1 и H2).

В последние годы доказана неоднородность и опиатных рецепторов. Уже сейчас обнаружены пять групп опиатных рецепторов μ -, Δ -, κ -, δ -, ϵ -опиатные рецепторы. (Daroff Robert B. et al, 2012). Обнаружены и их антагонисты, например налоксон.

Эндогенные опиоидные пептиды играют важную роль в передаче болевых импульсов в спинном мозге, в то время как динорфины способствуют такой же блокаде путем подавления распада опиоидных пептидов (Rue Suzuki, Dickenson A.H., 2009).

Показана локализация опиоидных рецепторов на поверхности и в глубоких частях I и II пластин заднего рога спинного мозга в следующем отношении: 70% - мю, 20-30% – дельта и 5-10 % - каппа. Большинство расположены пресинаптически на тонких афферентных волокнах, обеспечивая блокаду передачи болевых импульсов, и только 25% постсинаптически на интернейронах или дендритах С-волокон.

При пресинаптическом действии, которое превалирует, опиатов блокируется высвобождение глутамата, субстанции Р и других нейротрансмиттеров. R.Suzuki, A.H.Dickenson (2009) считают, что такие опиоиды как метадон, кетобемидон, могут дополнительно блокировать и NMDA рецепторы, что весьма ценно при нейропатической боли. При постсинаптическом действии опиоидов происходит гиперполяризация постсинаптической мембраны, что блокирует передачу болевого импульса.

Ингибирующее антиноцицептивное действие опиатов проявляется на спинальном и супраспинальном уровне.

Много опиатных рецепторов обнаружено в центральном сером околотоводопроводном веществе головного мозга и задних рогах спинного мозга, особенно в желатинозной субстанции. Считают, что высокие концентрации μ -рецепторов находятся в тех же областях, которые ответственны за формирование боли, а Δ -рецепторы в областях, принимающих участие в регуляции поведения и эмоций (Basbaum A. et al., 1983). Морфиноподобные опиаты соединяются с μ -рецепторами, опиоидные пептиды - с Δ -рецепторами, анальгетики, производные бензоморфанов, - с κ -рецепторами, фенилциклидин и SKF 10.47 - с Δ -рецепторами (Игнатов Ю.Д., 1984; Jensen T., 1986). Более того, β -эндорфины имеют сродство к μ -опиатным рецепторам, а энкефалины к μ - и Δ -опиатным рецепторам (Kesterlitz H., Paterson S., 1985).

Ю.Д.Игнатовым (1984) установлено, что μ -рецепторы (они подразделяются на μ_1 -и μ_2) локализованы в желатинозной суб-

станции спинного мозга, ядрах ствола мозга, гипоталамусе, таламусе, в IV слое соматосенсорной зоны коры.

Δ -рецепторов много в лимбических структурах, перегородке, гипоталамусе. Здесь же, как правило, локализованы мет- и лейэнкефалины.

κ -рецепторы также являются гетерогенными, т.к. обнаружены κ_1 - и κ_2 -изорецепторы. Они содержатся в желатинозной субстанции спинного мозга, центральном сером околотоводопроводном веществе, гипоталамусе, коре мозга. ϵ -рецепторы обнаружены в гипоталамусе и коре мозга. В различных структурах мозга количество опиатных рецепторов различается в 40 раз. Очень много их содержится в миндалевидном теле, центральном сером околотоводопроводном веществе, гипоталамусе, медиальном таламусе, стволе мозга (ядро солитарного тракта и тройнично-сенсорные ядра), I и III пластинках задних рогов спинного мозга (Лиманский Ю.П., 1986).

Опиатные пептиды регулируют передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга, возбуждают нейроны ядер шва, гигантоклеточного ядра, центрального серого околотоводопроводного вещества, т.е. важнейших антиноцицептивных структур мозга.

Анализируя роль опиатных пептидов в регуляции гемодинамики, Ю.Д.Игнатов с соавт. (1988) считают, что усиление симпатической активности и ноцицептивных вазомоторных рефлексов реализуется через Δ -опиатные рецепторы разных уровней мозга. Угнетение гипертензивных реакций опосредуется через μ -опиатные рецепторы мозга. Учитывая это, авторы предлагают осуществлять коррекцию сердечно-сосудистых реакций созданием и введением антагонистов с избирательным μ -рецепторным действием или селективных антагонистов Δ -, κ -опиатных рецепторов.

По данным Е.О.Брагина (1985), для мозга характерна гетеротопность распределения опиатных рецепторов: от минимальных концентраций в области первичных анализаторов (S1 и S2-соматосенсорные зоны коры, височная, затылочная) до максимальных во фронтальных и лимбических структурах.

Л.В.Калюжным (1984) установлено, что морфин по сравнению с энкефалинами в 100 раз лучше соединяется с Δ -рецепторами, чем с δ -рецепторами, в то время как соединение энкефалинов с δ -рецепторами происходит в 5 - 10 раз интенсивнее. Механизм болеутоляющего действия морфина проявляется при взаимодействии с рецепторами μ , κ , δ , что обеспечивает нарушение межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы. На уровне задних рогов спинного мозга блокируется передача болевых импульсов на вставочные нейроны. Такой же эффект осуществляется на супраспинальном уровне (серое околоспинальное вещество, ретикулярные парагигантоклеточное и гигантоклеточное ядра, ядра шва). Поэтому, по мнению Д.А. Харкевич,(2009) угнетающее действие морфина обусловлено не только блокадой передачи болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга, но и усилением нисходящих тормозных влияний.

Причем на уровне спинного мозга опиаты соединяются с указанными выше рецепторами на пресинаптической терминали, тормозя высвобождение глутамата и субстанции Р и, таким образом, блокируют его передачу на постсинаптическую мембрану вставочных нейронов. При взаимодействии с опиатными рецепторами постсинаптической мембраны активируются калиевые каналы и формируется ее гиперполяризация, что делает постсинаптическую мембрану невозбудимой к глутамату и субстанции Р. Поэтому многие проявления боли (вегетативные, двигательные, поведенческие) становятся невозможными.

В крови и спинно-мозговой жидкости человека и животных имеются вещества, обладающие способностью соединяться с опиатными рецепторами. Они выделены из мозга животных, имеют структуру олигопептидов и получили название энкефалинов (мет- и лейэнкефалины). В мозге предшественниками опиоидных пептидов являются проопиомеланокортин, проэнкефалин А, проэнкефалин В (Terenins L., 1985).

Из гипоталамуса и гипофиза были получены вещества с еще большей молекулярной массой, имеющие в своем составе молекулы энкефалина и названные большими эндорфинами. Эти соединения образуются при расщеплении Р-бетта-липотропина, а, учитывая, что он выделяется с гормонами гипофиза, можно объяснить гормональное происхождение эндогенных опиоидов. Бетта-эндорфин в 18-33 раза активнее морфина, и при постоянном введении его крысам у них, как и у человека, возникает привыкание. Энкефалины и эндорфины, образующиеся в организме, получили название эндогенных опиатов.

Схематически процесс образования эндорфинов и энкефалинов из бетта-липотропина представлен на рис. (Панин А.А., Карелин А.А., 1984). Это во многом объясняет возникновение обезболивания при стрессе в результате активации различных звеньев эндокринной системы.

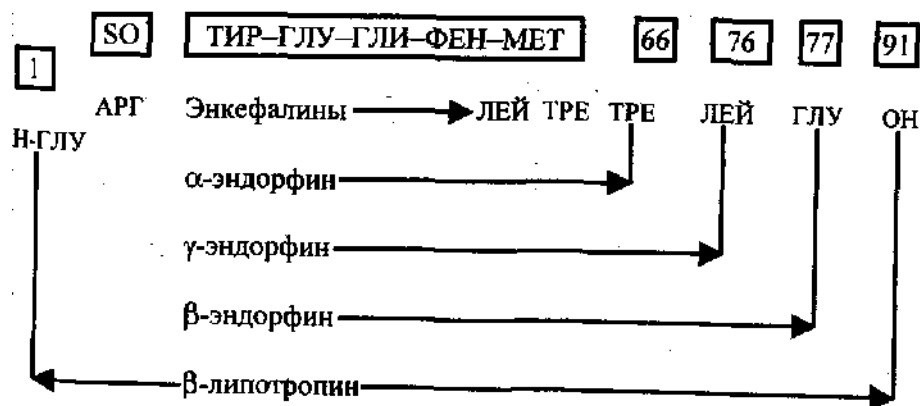


Рис. 15. Образование энкефалинов и эндорфинов из бетта-липотропина

Кроме этого, из тканей получены вещества с опиатными свойствами и иной химической природы - это лей-р-эндорфин, киторфин, (β-козоморфин, динорфин, анодинин) (Брагин Е.О. 1985).

Эндогенные опиаты типа энкефалина и больших эндорфинов в наибольших концентрациях обнаружены в местах локализации опиатных рецепторов. β-эндорфины и клетки их содержащие располагаются в гипоталамусе, лимбических структурах, медиальном

таламусе, центральном сером околосредствопроводном веществе. Часть клеток образуют непрерывную линию, пересекающую дно 3-его желудочка мозга. Энкефалинсодержащие волокна обнаруживаются на всех уровнях ЦНС, особенно в аркуатном ядре, пери- и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса.

Эндогенные опиоиды (эндорфины) образуются и в нейронах спинального ганглия, и заднего рога спинного мозга и транспортируются к периферическим ноцицепторам. Периферические опиоиды снижают возбудимость ноцицепторов, образование и выделение возбуждающих нейротрансмиттеров (Slipman C.W. et al, 2008).

Опиоиды действуют на уровне спинного мозга пре- и постсинаптически. Действуя пресинаптически, они подавляют высвобождение нейротрансмиттеров из ноцицептивных сенсорных нейронов. Соединяясь постсинаптически, они также подавляют активность болевых нейронов спинного мозга (Dickenson A.H., 1994). В лаборатории академика Г.Н.Крыжановского (1994) при болевом синдроме, вызванном генератором патологически усиленного возбуждения, обнаружено накопление веществ пептидной природы с анальгетическими свойствами. Причем, выраженными анальгетическими свойствами обладают экстракты спинного мозга, полученные из области генератора патологически усиленного возбуждения. Обнаружена прямая зависимость между анальгетическими свойствами выявленных пептидов и интенсивностью и продолжительностью болевого синдрома. Обеспечение анальгезии является самым важным свойством эндогенных опиатов, и это подтверждается экспериментальным путем при введении их в мозг животных.

По данным Е.О. Брагина (1985), энкефалины и большие эндорфины обнаружены в задних рогах спинного мозга, ядрах ретикулярной формации, центральном сером околосредствопроводном веществе, гипоталамусе, миндалинах, стриопаллидарной системе. Если говорить только о больших эндорфинах, то они содержатся в

гипоталамусе, меньше их в перегородке, центральном сером околотоводопроводном веществе мозга. Экспериментальные исследования показывают, что при стрессе и болевом воздействии в мозге увеличивается количество эндогенных опиатов, а в крови бета-эндорфина. Анализ распределения эндогенных опиатов свидетельствует о том, что энкефалины сосредоточены в основном в ЦНС. Причем, метионин-энкефалина здесь содержится в 5 - 10 раз больше, чем лейцин-энкефалина. Наибольшая концентрация метионин-энкефалина обнаруживается в бледном шаре с постепенным уменьшением его в черной субстанции, гипоталамусе, скорлупе, центральном сером околотоводопроводном веществе, хвостом ядре (Калюжный Л.В., 1984).

Различные области ЦНС имеют неодинаковую чувствительность к эндорфинам и энкефалинам. Клетки головного мозга более чувствительны к энкефалинам, чем к эндорфинам. Клетки гипофиза же в 40 раз чувствительнее к эндорфинам. Обнаруженные в настоящее время суточные колебания опиоидных пептидов обуславливают, вероятно, суточные изменения порога болевой чувствительности человека. Опиатные рецепторы обратимо соединяются с наркотическими анальгетиками, и последние могут быть вытеснены их антагонистами с восстановлением болевой чувствительности, например, введением налаксона. В настоящее время полагают, что в стрессвызванной анальгезии участвуют и опиатные, и адренергические механизмы.

Исследования показали, что кроме экзо- и эндогенных опиатов в регуляции болевой чувствительности важное значение принадлежит антагонисту опиатов - налаксону. Искусственное введение налаксона на фоне обезболивания опиатами не только восстанавливает болевую чувствительность, но и усиливает ее, т.к. этот препарат в дозе 0,1 мг/кг полностью блокирует μ -опиатные рецепторы. Обнаружено преимущественное сродство налаксона к μ -рецепторам. Оно в 10 раз меньше к δ - и в 30 раз к κ -рецепторам. По данным А.А.Панина и А.А.Карелина (1984), при применении общих анестетиков типа

закуси азота, энфморана, циклопропана обнаружен частичный эффект налаксона по восстановлению болевой чувствительности и полное блокирование действия таких анальгетиков, как фенobarбитал, diazepam, пропанидид. Анестезия, вызванная стрессом, не устраняется налаксоном даже при введении очень высоких доз (20 мг/кг).

Исследования последнего времени позволили выделить, в зависимости от эффектов налаксона, две разновидности анальгезии: налаксон-чувствительную, которая может быть получена в условиях длительных ноцицептивных раздражений, и налаксон-нечувствительную, которая возникает при острых болевых воздействиях. Различие эффектов налаксона объясняется включением разных механизмов антиноцицепции, т.к. при длительных и перемежающихся ноцицептивных воздействиях включается в первую очередь опиоидный и меньше адренергический механизм. При острых же болях первостепенное значение принадлежит адренергическому механизму, нежели опиоидному. Кроме налаксона антагонистами опиоидов являются производные тропана, тропина, тропинона. Они также ослабляют анальгетический эффект опиатов (Закусилов В.В., Булаев В.М., 1980).

Схематический механизм действия экзо- и эндогенных опиатов и их антагониста налаксона представлен на рис. 16.

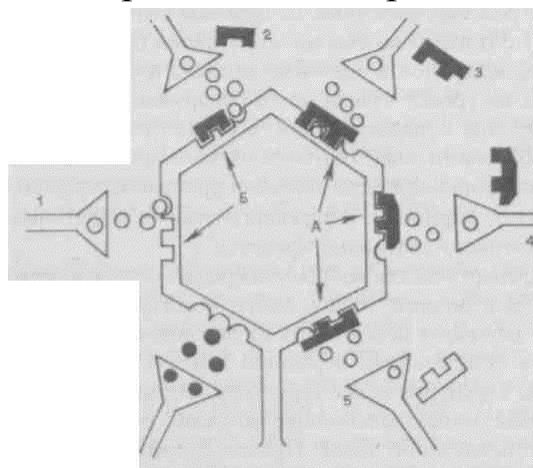


Рис. 16. Схема действия опиата и его антагониста на нейрон в афферентной системе боли

1 - нейротрансмиттер, 2 - налаксон, 3 - энкефалин, 4 - морфин, 5 - эндорфин

Опиаты соединяются с рецепторами (А) и так как имеют большие размеры, то препятствуют соединению с ними нейротрансмиттера (субстанция Р). Налаксон (Б, 2) соединяется с рецепторами не полностью, что дает возможность соединиться нейротрансмиттеру с постсинаптической мембраной, и поэтому введение налаксона на фоне аналгезии восстанавливает болевую чувствительность.

Известно, что эндогенные опиаты обладают и пресинаптическим действием. В результате этого уменьшается выделение дофамина, ацетилхолина и даже основного медиатора боли - субстанции Р, а также простагландинов. По мнению Ю.П.Лиманского (1986), опиаты вызывают угнетение в клетке функции аденилатциклазы, уменьшение образования цАМФ и, как следствие, торможение выделения медиаторов в синаптическую щель. Этот процесс, по его мнению, может компенсаторно увеличивать активность ферментов, повышающих образование цАМФ и таким образом способствовать появлению зависимости к опиатам.

2. Адренергические механизмы антиноцицепции

а. Роль норадреналина в антиноцицепции

Значение моноаминов исключительно велико в механизме формирования боли. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения эффективности эндогенной антиноцицептивной системы (Goadsby P., Lance L, 1990).

Низкий уровень серотонина в плазме крови и одновременно увеличение общего количества в лимфоцитах и моноцитах обнаруживается при хронической головной боли напряжения (Giacovazzo M. et al., 1990). Кроме того, показано, что введение предшественника норадреналина (L-DOPS) вызывает антиноцицептивный эффект за счет увеличения в ЦНС уровня норадреналина, который, по мнению Н.Takagi и А.Narima (1996), угнетает проведение импульсов на уровне задних рогов спинного мозга и супраспинально. Известно, что норадреналин тормозит

проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях. Этот эффект связывают с взаимодействием его с $\alpha 2$ -адренорецепторами, т.к. норадреналин не обнаруживается при предварительном введении α -адреноблокаторов, например фентоламина (Yaksh T. et al., 1984). Причем, $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы существуют как постсинаптические образования.

Опиатные и адренергические рецепторы в спинном мозге опосредуют реакции животных на сильные стимулы, т.е. только определенные типы соматической стимуляции будут увеличивать выделение моноаминов и опиатных веществ в спинном мозге. В то же время на уровне ствола мозга обнаружена активация тормозных нейронов норадреналином, особенно гигантоклеточного ядра, ядер большого шва, голубого пятна и мезэнцефалической ретикулярной формации. При введении пропранолола (5 мг/кг) за счет его взаимодействия с β -адренергическими рецепторами подавляются антиноцицептивные эффекты.

Норадренергические нейроны сосредоточены в латеральном отделе ствола и промежуточном мозге, особенно ими богата ретикулярная формация мозга. Часть их аксонов идет к коре мозга, а другая - к образованиям переднего мозга. Если активировать центральные адренергические структуры, формируется аналгезия с подавлением эмоционально-поведенческих реакций и гемодинамических проявлений боли. Причем, адренергические механизмы супрасегментарного уровня регулируют гемодинамические реакции с участием $\alpha 2$ -адренорецепторов (Wei H., Petrovaara A., 1997), а сегментарного - поведенческие проявления, реализуемые через $\alpha 1$ -адренорецепторы. В регуляции гемодинамических сдвигов при боли основное значение принадлежит не опиоидергическим структурам, а адренергическим. По мнению А.А.Зайцева (1984), сохранение на фоне опиатов реакции системы кровообращения на боль говорит о том, что резкие гемодинамические сдвиги при боли (в том числе и увеличение АД) включают болеутоляющие механизмы за счет прямого и барорецепторного

влияния. Кроме того, показано, что при действии агонистов на центральные α_2 -адренорецепторы, осуществляющие регуляцию системы кровообращения, обеспечивается устранение прессорных реакций и одновременно повышается аналгезия, вызываемая как наркотическими, так и ненаркотическими анальгетическими средствами (Зайцев А.А., 1989; Gordon N. et al., 1992; Gauman D., 1995). При сильном болевом воздействии активируются отрицательные эмоциогенные зоны гипоталамуса, и возбуждается адренергический механизм, отчего и происходит блокада болевой импульсации с последующим вовлечением и опиатного механизма. Е.О. Брагин (1985) считает, что периферическая катехоламиновая система подавляет, а центральная - активирует механизм антиноцицепции. Наблюдения и экспериментальные исследования других авторов свидетельствуют о том, что активация центральных адренергических механизмов эфедрином вызывает аналгезию у оперированных и неоперированных крыс, снижая их ориентировочные и двигательные реакции на боль (Ярош А.К., 1987).

Трансплантация хромоаффинных клеток в спинальное субарахноидальное пространство ослабляет проявления острой и хронической боли в эксперименте, что лишней раз подтверждает роль катехоламинов (адреналина и норадреналина) в антиноцицепции (Sagan L, 1992; Siegan I., Sagan I., 1997; Decosterd I. et al., 1998). Истощение депо моноаминергических соединений введением резерпина, тетрабензамина блокирует аналгезию, а восстановление уровня катехоламинов нормализует ее (Калюжный Л.В., Голанов Е.В., 1980). В настоящее время доказано сопряженное участие опиоидергических и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности. Отсюда, по мнению В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова (1990), вытекает его прикладное значение, заключающееся в том, что появляется возможность уменьшения дозировки наркотических анальгетиков при сочетанном применении опиатных и адренопозитивных веществ. По данным вышеуказанных авторов, существует общий механизм пресинаптической регуляции

норадренергической передачи возбуждения в ЦНС, в который вовлечены α_2 -адренорецепторы и опиатные рецепторы. Поэтому адренопозитивные средства и опиаты через независимые места связывания запускают общий механизм, обуславливающий коррекцию повышенного оборота норадреналина при отмене опиатов. Кроме того, у пациентов с толерантностью к опиатам и опиоидам удается пролонгировать медикаментозное обезболивание адренопозитивными веществами.

б. Роль дофамина в антиноцицепции

Дофамин в головном мозге принимает участие в формировании удовольствия, мотивации, двигательной функции.

Дофамин также принимает участие и в регуляции боли, обеспечивая ее модуляцию. Последние исследования (McMahon S.V. et al, 2013) показывают, что при стимуляции дофаминергических структур мозга (стриатум, nucleus accumbens, передней области покрышки) или введение блокаторов обратного захвата дофамина в дофаминергических синапсах мозга увеличивает активность дофаминергической системы, что ослабляет проявления боли. Наоборот, снижение дофамина в дофаминергических структурах сопровождается повышением болевой чувствительности (гипералгезия). Нарушению дофаминергической трансмиссии принадлежит важная роль в формировании хронической боли. Уменьшение анальгезии при стрессе, аурикулярной электроакупунктуре дает блокада дофаминовых рецепторов галоперидолом или связывание дофамина. Активация дофаминергической системы усиливает морфиновую анестезию, а снижение уровня дофамина уменьшает анальгезирующий эффект (Васильев Ю.Н., 1982).

Выяснено, что при болевом воздействии и стрессе резко активируется симпато-адреналовая система, мобилизуются тропные гормоны, β -липотропин, β -эндорфин и энкефалины - мощные анальгетические полипептиды гипофиза. Попадая в спинномозговую

жидкость, они влияют на нейроны таламуса, центрального серого околводопроводного вещества мозга, задние рога спинного мозга, тормозя образование медиатора боли - субстанции Р и обеспечивая таким образом глубокую аналгезию. Одновременно с этим усиливается, вероятно, образование серотонина в большом ядре шва, который также тормозит реализацию субстанции Р. Эти же механизмы обезболивания включаются при акупунктурной стимуляции неболевых нервных волокон.

Среди других гормональных продуктов, оказывающих аналгетический эффект без активации опиатной системы, называют вазопрессин, ангиотензин, окситоцин, соматостатин, нейротензин. Причем, аналгетический эффект последнего в 100 - 1000 раз сильнее энкефалинов, и боль не восстанавливается налаксоном (Калюжный Л.В., 1984).

О важной роли возбуждения центральных α_2 -адренорецепторов в функционировании антиноцицепции свидетельствует высокая эффективность использования агонистов α_2 -адренорецепторов (клофелин, сирдалуд) при лечении боли.

В нашей лаборатории нейрогуморальной регуляции боли были исследованы изменения уровня биогенных моноаминов в ноци- и антиноцицептивных структурах мозга крыс при острой соматической боли (Шумарин А.Е., 1999). Установлено, в частности, что в острый период развития болевого синдрома перестройка ноци- и антиноцицептивного взаимодействия в ЦНС проявляется гетеротопными изменениями адренергического фона с акцентом на разные функциональные элементы. В центральном звене антиноцицептивной системы - центральном сером околводопроводном веществе выявлен значительный рост всех фракций катехоламинов (адреналина, норадреналина и, особенно, дофамина). В центре ноцицепции - таламусе, формируется диаметрально противоположная тенденция к ослаблению катехоламинергической активности. В неспецифических ноци- и антиноцицептивных структурах мозга, участвующих в процессах модуляции болевой и

противоболевой активности, так же как и в центральном сером околотоводопроводном веществе возрастает общая концентрация катехоламинов, но эта реакция дифференцирована. В соматосенсорной зоне коры резко повышается уровень дофамина, тогда как в гипоталамусе дофаминергическая доминанта сменяется норадренергической. На сегментарном уровне проведения ноцицептивной импульсации в острый период соматической боли на фоне снижения концентраций адреналина и дофамина формируется тенденция к росту фракции норадреналина.

Важно отметить, что в этот период во всех исследованных структурах головного и спинном мозге регистрируется усиление метаболизма серотонина, который, как известно, является мощным модулятором катехоламинергических эффектов в ЦНС, реализуемых на уровне $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторов.

Полученные в наших исследованиях экспериментальные данные свидетельствуют о том, что центральные катехоламинергические механизмы являются необходимыми компонентами сложных процессов ноци- и антиноцицепции и их важнейших составляющих: перцепции, трансмиссии и модуляции ноцицептивного потока на сегментарном и супрасегментарном уровнях.

Таким образом, к настоящему времени сформулирована концепция адренергических механизмов регуляции болевой чувствительности. Согласно В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова (1990), Curtis W. Slipman (2008) преимущество адренергических над опиоидергическими механизмами регуляции боли в их токсикоманической безопасности, вегетокоррегирующем действии. Поэтому сейчас широко рекомендуется в клинике при лечении болевых синдромов адренопозитивные лекарственные препараты. Они эффективно используются при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, нормальных и осложненных родах, у инкурабельных онкологических больных.

в. Роль серотонина в антиноцицепции.

Значение серотонинергической системы в антиноцицепции неоднозначно. По мнению Е.О.Брагина (1985), серотонин не оказывает влияния на антиноцицептивную систему; по другим данным, серотонин участвует в активации противоболевой системы (Вальдман А.В., 1980; Maciewicz R., Sandrew B., 1985; Curson G., 1986; Женило В.М. с соавт, 1999; Иззати-заде с соавт, 2004). Анализ изменения уровня серотонина в плазме крови при головной боли напряжения свидетельствует о снижении его содержания и, наоборот, лечение антидепрессантами, ингибирующих его обратный захват, повышает его уровень в крови с одновременным исчезновением симптомов головной боли (Каракумова Ю.В., 2006).

Серотонинергические нейроны обнаружены в продолговатом мозге, мосте, ядрах шва. Их аксоны заканчиваются в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга. Обнаружено уменьшение опиатной анестезии при снижении уровня серотонина в этих образованиях. Кроме того, выяснено, что нисходящее тормозное влияние ядер шва и центрального серого околоспинального вещества является серотонинергическим. Подавление этой системы антисеротонинергическими веществами также уменьшает степень выраженности анальгезии. По данным В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова (1990) морфин вызывает изменение метаболизма серотонина в головном мозге и увеличение уровня его метаболита - 5-оксииндолуксусной кислоты. Полагают, что морфин, с одной стороны, непосредственно активирует серотонинергические нейроны, в результате чего усиливается его выход и метаболизм, а с другой стороны, под влиянием морфина этот эффект, возможно, связан с увеличением уровня триптофана. Таким образом, делается вывод о том, что серотонин необходим для проявления центрального действия морфина, поскольку изменение серотонинергической медиации влияет на его анальгетический, локомоторный, эйфорический и гипотермический эффекты.

Пересадка клеток, продуцирующих серотонин, в субарахноидальное пространство спинного мозга крыс ослабляет

проявления хронической боли, вызванной сдавлением седалищного нерва (Eaton M. et al., 1997). Микроионтофоретическое введение серотонина угнетает формирование разряда нейронов в заднем роге спинного мозга (Ruan H. et al., 1996), что указывает на его важную роль в модуляции боли на сегментарном уровне.

Исследования содержания серотонина и активности МАО в плазме крови больных, страдающих хроническими головными болями в области головы, шеи и лица показали увеличение содержания серотонина в плазме крови и снижение активности МАО (Ушакова С.А., 1998).

В других экспериментах показано, что истощение в синапсах норадреналина и серотонина в результате введения резерпина провоцирует головную боль. Считают, что серотонин большого ядра шва тормозит передачу болевых импульсов (Лиманский Ю.П., 1986). Установлено, что норадреналин, серотонин и дофаминергические структуры мозга сосредоточены на передаточных участках болевых путей. Имеется интересное экспериментальное наблюдение, когда при раздражении ядер шва, голубого пятна, центрального серого околотоводопроводного вещества развивается глубокая аналгезия, вследствие накопления в спинно-мозговой жидкости серотонина и норадреналина. Серотонин и вещества, стимулирующие его синтез, усиливают опиатную аналгезию, снижение же серотонина (введение парахлорамфетамина, пара-хлорфенилаланина, фенфлюрамина) уменьшает морфиновую аналгезию (Васильев Ю.Н., 1982). По данным А.Б.Данилова и О.С.Давыдова (2007) снижение содержания серотонина в ЦСОВ, ядрах шва уменьшает аналгезию, так как серотонин способствует высвобождению бета-эндорфинов из клеток аденогипофиза; поэтому полагают, что эффекты серотонина опосредуются эндогенными опиоидами.

Внутрижелудочковое введение агониста серотонина 5-НТЗ-рецепторов оказывает аналгетический эффект при экспериментальной боли, вызванной термической травмой и формалином (Giordano I., 1991).

Болевая чувствительность находится в зависимости от нейротрансмиттерного и медиаторного обмена (Калюжный А.В., Голанов Е.В., 1980). Известно, что серотонинергический антиноцицептивный механизм оказывает тормозное влияние на болевую чувствительность. Блокада серотонина ведет к гипералгезии, и это связано с понижением болевого порога. Также обнаружено, что при депрессии в плазме крови уменьшается содержание серотонина. Как показали исследования I.Haze (1991), оральный прием предшественника серотонина L-триптофана, а также прием лекарств, повышающих уровень серотонина или блокирующих его обратный захват, увеличивают порог боли и уменьшают перцепцию боли. Кроме снижения перцепции боли, увеличение серотонина в мозге, например при акупунктуре, оказывает и антидепрессивный эффект (Chen A., 1992).

По мнению R.Maciewicz и V.Sandrew (1985), избыток серотонина, особенно в медиальном таламусе, ингибирует клетки этой зоны, реагирующие на боль. В зоне большого шва, являющегося важнейшей областью нисходящих анальгетических путей нейротрансмиттером служит серотонин, которому принадлежит исключительная роль в генезе, например, головной боли. Установлено, что перед приступом головной боли содержание серотонина резко повышается в плазме крови с развитием вазоконстрикции. Это ведет к усилению выведения серотонина в неизменном виде с мочой, распаду его под влиянием моноаминоксидазы, а, следовательно, к уменьшению содержания этого моноамина в плазме, мозговых структурах антиноцицептивной системы и появлению боли.

Исследованиями P.Goadsby и I.Lance (1990) показано, что внутривенное введение серотонина уменьшает болевые проявления мигрени. Антагонисты серотониновых рецепторов 5-НТ₂ предохраняют развитие мигрени.

В наших исследованиях, посвященных проблеме моноаминергической регуляции боли, были изучены, в частности,

особенности обмена серотонина в ЦНС у крыс с острой соматической болью (Шумарин А.Е., 1999). Установлено, что в начальный период развития острого болевого синдрома у животных повышается содержание серотонина и его метаболита-5-оксииндолуксусной кислоты в структурах головного мозга (коре, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, центральном сером околосинаптическом веществе, продолговатом мозге) и спинном мозге. При этом наиболее значительный подъем концентрации моноамина и 5-оксииндолуксусной кислоты отмечается в структурах, ответственных за проведение (спинной мозг), трансмиссию (ретикулярная формация) и перцепцию (кора мозга) ноцицептивных импульсов.

В центральном звене ноцицепции - таламусе - достоверный рост концентрации серотонина не сопровождается существенным изменением содержания 5-оксииндолуксусной кислоты, тогда как в центральном сером околосинаптическом веществе и гипоталамусе (в центрах формирования антиноцицептивных и адаптационных реакций), напротив, преимущественно увеличивается количество 5-оксииндолуксусной кислоты.

Факт накопления серотонина в таламусе в острый период болевого стресса, на наш взгляд, косвенно подтверждает мнение R.Maciewicz и B.Sandrew (1985) о модулирующем влиянии этого моноамина на чувствительность специфических нейронов, воспринимающих и трансформирующих ноцицептивный сигнал. В то же время отмеченный в этот период в центральном сером околосинаптическом веществе и гипоталамусе сдвиг метаболизма серотонина в сторону его усиленной утилизации и превращения в 5-оксииндолуксусную кислоту свидетельствует о преимущественной активации серотонинергической медиации в этих антиноцицептивных структурах.

Анализ полученных в этих исследованиях данных позволил прийти к заключению о полифункциональной роли серотонина в системе боли и как мощного модулятора ноцицептивной информации в ЦНС, и как ведущего медиатора антиноцицептивных реакций.

Известны возрастные особенности болевой реактивности организма. Болевая реактивность детского организма во многом обусловлена незрелостью и несовершенством нейрогуморальных механизмов регуляции. В наших экспериментальных исследованиях после болевой электростимуляции в мозговых структурах неполовозрелых месячных крыс было выявлено существенное снижение фонового уровня адреналина, норадреналина и серотонина, наиболее выраженное в продолговатом и спинном мозге (Каплиев А.В., 2007; Каплиев А.В., Овсянников В.Г. с соавт., 2014). По мнению авторов, резкое проявление стресс-индуцированного дефицита моноаминов на уровне центрального антиноцицептивного звена и на входе афферентного ноцицептивного потока свидетельствует о низкой эффективности моноаминергического механизма нисходящего контроля боли в раннем постнатальном онтогенезе.

В этих исследованиях получены интересные данные о гендерных особенностях реактивных сдвигов катехоламинов в разных структурах головного мозга и спинном мозге месячных крыс при остром болевом воздействии. Так, у самцов более выраженные КА-сдвиги при боли регистрировались на спинно-таламо-неокортикальном, а у самок на гипоталамо-гиппокампадно-неокортикальном уровнях. Эти различия свидетельствуют о неоднородности морфо-функционального субстрата болевой чувствительности в разных секс-популяциях и позволяют предполагать, что у мужских особей приоритетная роль в трансмиссии и первичной обработке ноцицептивного афферентного сигнала принадлежит неоспиннотаамическому тракту, а у женских – палеоспинноталамическому.

Другие исследования, проведенные в нашей лаборатории (Зайнаб А., 1995), и экспериментальные исследования M.Ko et al. (1997) выявили снижение количества норадреналина и серотонина в структурах головного мозга, а также в шейном, грудном и поясничном отделах спинного мозга при старении. С этими из-

менениями обмена моноаминов в ЦНС мы связываем повышение болевой чувствительности при старении организма.

Синтез серотонина в мозге женщин на 50 % меньше, чем у мужчин. Это объясняет более высокую чувствительность женщин к боли и более частое ее возникновение по сравнению с мужчинами (Вейн А.М., 1999). В связи с этим в последнее время для лечения хронических головных болей напряжения используются ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране. Для этой цели используют флуоксетин, пароксетин, серталин (Вознесенская Т.Г., Вейн А.М., 2000).

Таким образом, не вызывает сомнения, что серотонинергический механизм регуляции является необходимым компонентом сложного аппарата управления процессами ноцицепции и антиноцицепции. Регулирующие эффекты серотонина проявляются на всех уровнях функциональной системы боли, включая процессы возникновения, проведения, перцепции, модуляции ноцицептивного потока и формирования антиноцицептивной составляющей в общей реакции организма на боль.

г. Роль ацетилхолина в антиноцицепции

В последние годы широко и интенсивно изучается роль холинергических механизмов в формировании боли. Известно, что холинергические вещества возбуждают гиппокамп, введение морфина с холинергическими препаратами резко усиливает аналгезию. Обнаружено (Ярош А.К., 1987), что у интактных крыс активация холинергической системы и накопление ацетилхолина способствует аналгезии. Последние исследования (De Pei Li et al, 2002) показывают, что ацетилхолин подавляет высвобождение глутамата в нейронах II пластины спинного мозга за счет взаимодействия с пресинаптическими мускариновыми рецепторами, формируя аналгезию.

Нервные импульсы высвобождают ацетилхолин в синаптическую щель, где он взаимодействует с

холинорецепторами. Действие ацетилхолина кратковременно, так как он быстро разрушается холинэстеразой (Харкевич Д.А., 2008)

Активация холинергической медиации халантолином уменьшает двигательную реакцию на боль, но усиливает интенсивность эмоциональных проявлений. При блокаде Н- и в меньшей степени М-холинорецепторов в первые трое суток послеоперационного периода обнаружено ослабление ориентировочной реакции на боль. Введение холиномиметика прозерина, а также М-холинергических веществ в зону центрального серого околотоводопроводного вещества усиливает обезболивающий эффект, что является результатом вовлечения ацетилхолина в реакцию обезболивания на уровне среднего мозга (Голанов Е.В., 1979; Вальдман А.В., 1980). Активация холинергической системы усиливает, а блокада ее ослабляет морфиновую анестезию. Высказывается предположение (Terman G. et al., 1984), что связывание ацетилхолина с определенными центральными мускариновыми рецепторами стимулирует высвобождение опиоидных пептидов, вовлеченных в стресс-аналгезию.

В последнее время появились исследования, которые показывают, что при применении ботулинического токсина типа А (ВТХ-А) ослабляется интенсивность мышечной боли (Wells С., 2001; Jose А., 2001; Royal М., 2001; Schwartz М., 2001). Полагают, что такой анальгетический эффект обусловлен влиянием на нейромышечный синапс, где тормозится выделение ацетилхолина, и в результате формируется мышечная релаксация. Кроме уменьшения гипервозбудимости мышц ботулинический токсин также оказывает прямое антиноцицептивное действие за счет снижения нейронной активности, уменьшения выделения нейропептидов и периферической чувствительности. Отмечено также, что влияние на интенсивность боли при введении ботулинического токсина начинается через 3 дня и достигает максимума через 4 недели. Продолжительность его анальгетического действия до 6 месяцев.

д. Роль ГАМК в антиноцицепции

ГАМК – основной тормозный медиатор, содержится исключительно в структурах ЦНС (Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., 2014). Концентрация ее в ЦНС превосходит по сравнению с другими нейромедиаторами. Она обнаруживается на всех уровнях болевой системы, включая задние рога спинного мозга (в терминалях А-дельта и С-волокон I – III пластин), ядрах шва, околоспинальном сером веществе, ретикулярной формации, зрительном бугре, передней поясной коре, миндалинах. Для 30-40% нейронов ЦНС ГАМК является основным нейротрансмиттером. При боли обнаруживается значительное снижение ГАМК в спинном мозге. Таким образом, можно думать, что ГАМК принадлежит важная роль в обеспечении равновесия между процессами возбуждения и торможения в ЦНС. Источником ГАМК является глутамат, который выделяется из пресинаптической терминали при поступлении болевого импульса. ГАМК взаимодействует преимущественно с двумя группами рецепторов: ГАМК_A и ГАМК_B. При взаимодействии с рецепторами ГАМК удаляется специальными транспортерами, находящимися на мембранах нейронов и астроцитов. Известно, что в спинном мозге ГАМК_B рецепторы находятся на поверхности болевой терминали, которая при поступлении болевого импульса высвобождает глутамат (De Pei Li et al, 2002).

В московском институте общей патологии установлено, что снижение ГАМК в задних рогах спинного мозга и каудальном ядре тройничного нерва или таламических ядрах ведет к развитию нейропатической боли (Крыжановский Г.Н. с соавт., 1973; Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., 2014; Игонькина С.И., 2009).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) регулирует болевую чувствительность, подавляя эмоционально-поведенческие реакции на боль. В ЦНС преобладают два нейротрансмиттера, принимающих участие как в формировании боли, так и ее модуляции. Это глутамат и ГАМК. На их долю приходится 90% всех нейротрансмиттеров, и они обнаруживаются во всех областях ЦНС, только на различных нейронах. ГАМК образуется из глутамата за счет активации фермента

декарбоксилазы глутамата (C.W.Slipman et al,2013). Обнаружены три группы ГАМК а,б,с. ГАМК-а локализована главным образом в головном мозге, а ГАМК – б в задних рогах спинного мозга.

Механизм действия ГАМК

ГАМК-а увеличивает проницаемость мембраны нервной клетки для ионов хлора. ГАМК-б увеличивает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, способствуя ее гиперполяризации и невозможности передачи болевого импульса.

ГАМК освобождается при боли в задних рогах спинного мозга одновременно с глутаматом. ГАМК действует на пре- и постсинаптические рецепторы. На пресинаптических ноцицептивных терминалях ГАМК блокирует избыточное высвобождение глутамата и субстанции P, блокируя таким образом поступление болевых импульсов в ЦНС. В ЦНС ГАМК подавляет возбуждение нейронов при боли, хроническом стрессе, депрессии и страхе.

ГАМК-а взаимодействует также и с постсинаптическими рецепторами, вызывая в них повышение хлорной проницаемости и, формируя, таким образом, гиперполяризацию мембраны, делая ее невозбудимой для нейротрансмиттеров боли (Харкевич Д.А., 2008).

ГАМК-б рецепторы также локализованы на пре- и постсинаптических мембранах. Стимуляция этих рецепторов увеличивает цАМФ, что уменьшает проницаемость ионных каналов для ионов кальция. Поэтому на пре- и постсинаптических мембранах формируется процесс торможения.

Обнаружено около 150000 подтипов ГАМК – рецепторов.

ГАМК подавляет формирование первичной или локализованной боли, вторичную или плохо локализованную боль и, таким образом, предотвращает гипералгезию и аллодинию.

Ноцицептивное воздействие сопровождается повышением уровня ГАМК и угнетением ее ферментативной инактивации в структурах переднего мозга (Игнатов Ю.Д., 1982; Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В., 1982). Снижение в мозге активности фермента ГАМК-

трансферазы и уменьшение в результате этого инактивации рассматривается как защитный механизм, направленный на усиление процессов торможения (Галустян Г.Э., 1982). Боль, активируя ГАМК и ГАМК-ергическую передачу, обеспечивает адаптацию к болевому стрессу.

При острой и хронической боли (Андреев Б.В., 1993) первоначально обнаружена активация синтеза и катаболизма ГАМК, последующее снижение ее ферментативного разрушения и, как следствие, увеличение концентрации ГАМК в различных структурах мозга. Введение экспериментальным животным ГАМК-агонистов и ингибиторов ГАМК-трансаминазы при острой и хронической боли уменьшают нарушения поведения и соматического статуса животных.

Обнаружена зависимость ГАМК-ергического болеутоляющего эффекта от функциональной активности других гуморальных антиноцицептивных механизмов - опиоид-, адрен-, холин- и серотонинергических.

Известно, что центральное серое околотоводопроводное вещество оказывает тормозное ГАМК-ергическое влияние на нейроны ретикулярной формации и ядер шва ствола мозга, которые принимают участие в нисходящем контроле болевого потока на спинальном (сегментарном) уровне.

Интересны взаимоотношения между ГАМК, опиатами и опиоидами. Экспериментально показано, что под влиянием последних увеличивается выход ГАМК в центральном сером околотоводопроводном веществе и дорсальном ядре шва у крыс.

ГАМК в больших дозах ускоряет и увеличивает длительность морфиновой анестезии. Наоборот, блокаторы ГАМК-рецепторов уменьшают интенсивность морфиновой анальгезии и эффекты энкефалинов. По данным В.А.Михайловича и Ю.Д.Игнатова (1990), активация ГАМК-б и опиатных рецепторов относительно независимы, в то время как анальгезия и толерантность к болеутоляющему эффекту ГАМК-агонистов реализуется с

вовлечением опиоидергической системы. На сегментарном уровне опиоид- и адренергические механизмы принимают участие в формировании толерантности к анальгетическому действию ГАМК-позитивных веществ.

Введение ГАМК-позитивных препаратов вызывает аналгезию. Например, введение агонистов ГАМК-рецепторов (баклофен, депакин) уменьшает хроническую боль у животных и нормализует их поведение. Учитывая это, считают целесообразным при хронической боли назначать ГАМК-позитивные средства (баклофен, депакин) с наркотическим анальгетиком типа промедола (Игнатов Ю.Д., 1986).

е. Роль каннабиноидов в антиноцицепции

В последние годы важное значение в антиноцицепции придается эндогенным каннабиноидам (Чурюканов М.В., Чурюканов В.В., 2004; Алексеев В.В. с соавт, 2009). Каннабиноиды это вещества, содержащиеся в конопле или синтетические их аналоги. Реализация их эффектов осуществляется через взаимодействие с каннабиноидными СВ1 и СВ2 рецепторами. Наиболее высокая концентрация СВ1-рецепторов в ЦНС, особенно в фронтально-лимбических структурах мозга (Lee M.C. et al, 2013) Они обнаруживаются и в периферических отделах нервной системы, в гипофизе, надпочечниках, сердце, легких, ЖКТ, мочевом пузыре, репродуктивных органах, клетках иммунитета. Возбуждение СВ1-рецепторов на нервных окончаниях ЦНС и периферии модулируют высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, тормозя или облегчая передачу сигналов.

Механизм действия каннабиноидов

Показано, что при возбуждении СВ1-каннабиноидных рецепторов ингибируется выделение глутамата и, как следствие, уменьшается передача болевого импульса. Такой эффект особенно важен в условиях гипералгезии или аллодинии (боль на неболевое воздействие). СВ2–рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, и их возбуждение, считают, вызывает подавление иммунитета и модуляции высвобождения цитокинов. Поэтому

каннабиноиды и их агонисты оказывают иммунодепрессивный и противовоспалительный эффект (Харкевич Д.А., 2008)

По данным Н.С.Hemmings and Т.Д.Eden (2013) эндогенные каннабиноиды облегчают нисходящие ингибиторные влияния путем взаимодействия на уровне спинного мозга с каннабиноидными рецепторами - (CB-1)

В специальных исследованиях(Lee M.C. et al,2013) установлено, что использование дельта-9 тетрагидроканнабинола у людей с вызванной капсаицином болью снижает неприятные эмоциональные эффекты, но не влияет на интенсивность и гипералгезию. Отмечено уменьшение функциональной связи между миндалиной и первичной соматосенсорной корой. Роль эндогенных каннабиноидов в последнее время интенсивно изучается. Так на 6 конгрессе Европейской федерации международной ассоциации по изучению боли специальный семинар был посвящен эндогенной каннабиноидной системе и ее роли в механизмах анти- и ноцицепции. Установлено, что при хронической боли в спинном и головном мозге уровень эндогенных каннабиноидов увеличивается (Чурюканов М.В. с соавт., 2009).

3. Роль орексинов в антиноцицепции.

Орексины являются нейропептидами нейронов латеральной гипоталамической области, которые тесно связаны с большинством моноаминергических ядер: норадренергический locus coeruleus, вентральной дофаминергической области покрышки и гистаминергических туберомамиллярных ядер.

Нейроны, содержащие орексины, локализованы в латеральном гипоталамусе и иннервируют почти все области мозга особенно таламус, лимбическую систему, locus coeruleus, raphe nucleus, аркуатное ядро, туберомамиллярное ядро и латеральное мамиллярное ядро.

Орексины состоят из двух структурно связанных пептидов: орексин А и орексин В. Выделяют H1, H2, H3, H4-гистаминовые рецепторы. Активация H1 и H2 рецепторов вызывает мобилизацию

кальция и активацию цАМФ. H3 гистаминовые рецепторы локализованы в гистаминергических нейронах и действуют как ауторегулятор. Введение орексина может вызвать высвобождение гистамина из туберомамиллярного ядра и активировать H1 и H2-рецепторы супраспинального уровня. Активация H1 и H2 - гистаминовых рецепторов ослабляет антиноцицептивный эффект орексина А, таким образом H1 и H2 – гистамин рецепторы ЦНС вовлекаются в болевую перцепцию. (Jalal Izadi Mobarakeh et al, 2007). Антиноцицепция, вызванная орексином, моделируется путем стимуляции гистаминергических рецепторов на супраспинальном уровне. Блокада гистаминовых рецепторов H1- и H2- вызывает антиноцицепцию, так как усиливает антиноцицепцию вызванную орексином А.

Морфин вызывает высвобождение гистамина из ЦСОВ (Aqueductus grey), что играет важную роль в морфин вызванной антиноцицепции с вовлечением на спинальном и супраспинальном уровне H1 и H2 гистаминовых рецепторов.

Роль аденозина и АТФ в антиноцицепции

Важное значение в антиноцицепции придают аденозиновой рецепторной системе спинного и головного мозга. Аденозин и АТФ вовлекаются в модуляцию ноцицептивной передачи. В спинном мозге местом действия аденозина являются II и III пластины заднего рога спинного мозга, т.е. желатинозная субстанция. Аденозин соединяется с A2 аденозиновыми рецепторами постсинаптическими, и только небольшая их популяция находится на пресинаптических афферентных терминалях. Полагают, что подавление синаптической передачи обусловлено явлениями гиперполяризации постсинаптических A1 – аденозиновых рецепторов, что подавляет возбуждение синапса при действии глутамата или субстанции Р.

На роль аденозина в антиноцицепции указывает обнаруженное уменьшение его в плазме крови и церебральной жидкости при нейропатической боли (Susuki R., Dickerson A.H., 2009).

Транскраниальная электростимуляция широко используется в научных исследованиях кафедры общей и клинической патофизиологии Кубанского государственного медицинского университета (Каде А.Х., Занин С.А.)

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) - это воздействие электрическим током на головной мозг через покровы черепа, приводящее к селективной активации структур антиноцицептивной системы ствола головного мозга (Лебедев В.П., 1988). В Институте физиологии им. И.П. Павлова АН СССР и ВНИИ пульмонологии МЗ СССР В.П. Лебедевым и соавт. (1983) был разработан и экспериментально обоснован оптимальный режим ТЭС:

- частота непрерывных импульсов или пачек высокочастотных импульсов $77 \pm 0,5$ Гц;
- длительность импульса $3,75 \pm 0,25$ мс при соотношении постоянного и среднеимпульсного тока 2:1-5:1 (Кацнельсон Я.С., 1985).

Указанные параметры тока являются строго критичными. При изменении частоты или длительности импульса, а также соотношения между величинами постоянного и импульсного тока анальгетический эффект резко ослабевает. Основные эффекты ТЭС-терапии, обусловлены стимуляцией опиоидергического звена АНС - усиленной продукцией и выделением β -эндорфина.

Расположение электродов при ТЭС - фронто-мастоидальное. Проводится ТЭС при помощи электростимуляторов «ТРАНСАИР» и «ЭТРАНС» различных модификаций.

В ауторадиографических экспериментах с помощью [^{14}C]-деоксиглюкозы, которая накапливается в нервных клетках в соответствии с уровнем их возбуждения, было установлено, что ТЭС приводит к селективной активации структур антиноцицептивной системы ствола головного мозга (дорсомедиальные ядро гипоталамуса, серое околотоводопроводное вещество, ядра шва) (Лебедев В.П., 1986), при этом происходит блокада проведения восходящих болевых импульсов в кору головного мозга.

При проведении ТЭС - терапии в активации структур антиноцицептивной системы (Лебедев В.П., 1988) ведущая роль принадлежит эндогенным опиатным механизмам (Тилики В.С., 2012). В более поздних публикациях выявлено участие серотонинергического, дофаминергического и холинергического механизмов в реализации стимуляционной анальгезии (Лебедев В.П., Савченко А.Б., Красюков А.В., 1991; Тиликин В.С., 2012).

Показано, что во время и после сеанса ТЭС - терапии в структурах головного мозга и спинномозговой жидкости увеличивается уровень β -эндорфина (Айрапетов Л.Н., 1985; Лебедев В.П., 1986). Такие же эффекты наблюдаются также при непосредственной электростимуляции структур ствола головного мозга, относящихся к антиноцицептивной системы.

Вместе с увеличением содержания опиоидных пептидов в структурах головного мозга и ликворе животных на фоне ТЭС-терапии в режиме анальгезии отмечается определяемое радиоиммунным методом резкое увеличение β -эндорфина в плазме крови экспериментальных животных (кролики, мыши, крысы, кошки) и человека (Савченко А.Б., 1994; Трофименко А.И., Каде А.Х., Левичкин В.Д. и др., 2014).

ТЭС-терапия широко используется для купирования болевых синдромов различной этиологии (висцеральных, спондилогенных, неврогенных, мигренозных) (Жаде С.А., 2001).

Периферические эффекты ТЭС-терапии в значительной степени опосредованы иммунными механизмами. Открытие опиоидных рецепторов на разных типах клеток иммунной системы подчеркивает важность их роли в процессах иммунорегуляции (Баева Т.А., Небогатиков В.О., 2012; Ковалицкая Ю.А., Наволоцкая Е.В., 2011; Garsia J.V.S. et al., 2012).

ТЭС-терапия в режиме анальгезии обладает противовоспалительным эффектом, что позволяет использовать ее в комплексной терапии воспалительных заболеваний в различных системах организма (Тиликин В.С. и др., 2012). При ТЭС-терапии в

режиме анальгезии опиоидные пептиды влияют на процесс репарации тканей и регенераторные процессы нервных стволов. Показано, что ТЭС-терапия ускоряет процесс репарации тканевых дефектов в среднем на 17-20% (Лебедев В.П., 1986; Савченко А.Б., 1994), реиннервацию двигательных нервных волокон - на 30%, чувствительных - на 20% (Акочев Г.Н. и др., 1990; Колосова Л.И. и др., 1990). Благодаря этому ТЭС-терапия используется в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Шапоренко Р.В., 2008); инфаркта миокарда (Борисенко В.Г., 2009; Губарева Е.А., 2009), гестоза (Вчерашнюк С.П., 2011), ишемического инсульта (Трофименко А.И., Каде А.Х., Левичкин В.Д. и др.), черепно-мозговой травмы (Байкова Е.Е., Каде А.Х., Занин С.А. и др., 2015; Занин С.А., Каде А.Х. и др., 2016).

По данным кафедры общей и клинической патофизиологии Кубанского государственного медицинского университета благодаря использованию ТЭС-терапии в анальгетическом режиме сокращается время заживления ожогов («легкие» на 25,8%, «тяжелые» на 16,8%) и операционной травмы на 18,7%, что позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре (Богданова Ю.А., Каде А.Х., Ханферян Р.А., 2002).

ТЭС-терапия оказывает гомеостатическое действие на уровень артериального давления (Зюнина Н.А., 2006; Лебедев В.П. и др., 1992).

ТЭС-терапия оказывает положительные иммуномодулирующие эффекты (Рубцовенко А.В., 1996), в том числе при вторичной иммунодепрессии, вызванной термической травмой (Богданова Ю.А., 2003; Богданова Ю.А. и др. 2000).

Особенности эффектов ТЭС-терапии: проявляются комплексно и одновременно, имеют гомеостатическую направленность, носят многокомпонентный системный характер.

Важность данного факта подкрепляется тем, что в настоящее время опиоидные пептиды рассматриваются как важнейшие

посредники между нервной и иммунной системами организма (Трофименко А.И., Каде А.Х., Левичкин В.Д. и др., 2014).

Таким образом, использование ТЭС-терапии в анальгетическом режиме за счет стимуляции опиоидергического звена антиноцицептивной системы, позволяет использовать ее в комплексной терапии соматических заболеваний.

Глава 3

Соматическая боль

(этиология, патогенез локализованной и нелокализованной боли, клиничко – лабораторные проявления соматической боли)

Этиология соматической боли

Этиологические факторы, способные вызвать формирование боли, получили название ноцицептивных или аллогенных.

Основная их особенность – способность повреждать ткань, орган и вызывать деполяризацию ноцицептора, формировать болевой импульс и болевое ощущение в целом. Такие факторы действуют из внешней среды и образуются в особых условиях в самом организме. Поэтому все аллогены в зависимости от происхождения классифицируются на:

1. Экзогенные.
2. Эндогенные.

Экзогенные аллогены:

1. Механические (укол, разрез, разрыв, сдавление, рамоужение).
2. Физические (высокая и низкая температура, электрический ток).
3. Химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, токсины).
4. Эмоциональный стресс (как результат ослабления различных звеньев антиноцицептивной системы).
5. Дефицит афферентной информации по толстым миелиновым волокнам (как результат дефицита энкефалинов в задних рогах и спонтанной деполяризации второго нейрона боли) в спинной мозг.
6. Дефицит экзогенного наркотика (у наркомана).

В клинических условиях боль возникает при воспалении, нарушении кровообращения (ишемическая болезнь сердца, инфаркт

миокарда), радикулите, фантомной боли, ослабления различных звеньев противоболевой системы.

Эндогенные алгогены

При повреждении ткани в организме и формирующемся при этом воспалении выделяются химические вещества (медиаторы воспаления), которые также вызывают формирование боли. Они получили название - эндогенные алгогены. В настоящее время выделяют следующие группы эндогенных алгогенов:

1. Тканевые.
2. Плазменные.
3. Алгогены периферических окончаний С – ноцицепторов.

Тканевые алгогены.

Как правило, образуются в очаге воспаления. Это важнейшие медиаторы – гистамин, серотонин, интерлейкины (интерлейкин-1,6, фактор некроза опухоли–альфа), простагландины, оксид азота, кислоты, ферменты.

Алгогены плазмы крови.

Образуются в плазме крови при активации кининовой системы – брадикинин, каллидин.

Алгогены, выделяемые периферическими нервными окончаниями.

Это субстанция Р, кальцигенин (кальцитонин ген связанный пептид), нейрокинин, оксид азота.

Среди многочисленной группы нейромедиаторов, обеспечивающих проведение болевых импульсов, и, таким образом, формирование боли в ЦНС, определяющая роль принадлежит возбуждающим аминокислотам и пептидам – глутамату, аспартату, субстанции Р, кокальцигенину. Возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат), субстанция Р соединяются с рецепторами постсинаптической мембраны – NMDA, AMPA, нейрокинин – 1(Nk-1), обеспечивая не только передачу болевого импульса в ЦНС, но и формируя повышение болевой чувствительности (центральная гипералгезия).

Классификация боли

Имеется несколько принципов классификации боли.

В зависимости от скорости и механизма развития выделяют два типа боли:

1. Локализованная (быстрая, по классификации J.E. Hall (2011), A.C Guyton, M.D. (1981)), появляющаяся через 0,1 сек после болевого воздействия. Быстрая боль формируется только в кожных покровах и слизистых и не формируется в большинстве глубоких тканей тела.

2. Нелокализованная (по классификации J.E.Hall, (2011) – медленная). Она появляется через 1 сек после болевого воздействия и ее интенсивность нарастает в течение многих секунд и минут (что связано с образованием эндогенных алгогенов в результате формирующегося воспаления). Она формируется как в покровных тканях, так и в большинстве глубоких тканей и внутренних органах.

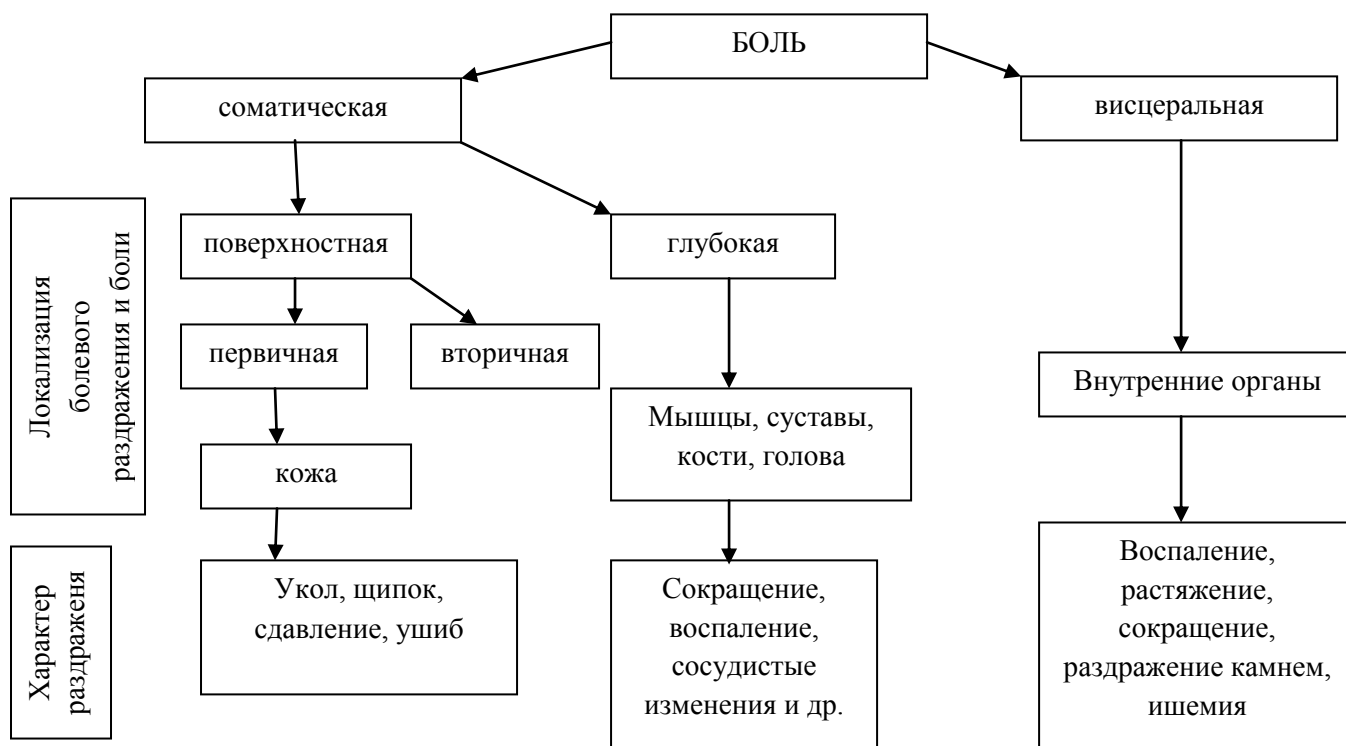


Рис. Классификация боли по ее характеру и локализации (по Шмидт Р. (1985) с дополнениями автора)

Таблица 1

Различия между первичной и вторичной болью
(Bowsher D., 1982).

Характер боли	Адекватный стимул	Сенсорные единицы	Распределение	Рефлекторная реакция	Эффект морфина (терапевтическая доза)
Первичная боль	При уколе, повышенной температуре	А-дельта волокна, механические и механотермические ноцицепторы	Поверхность тела, включая область рта и ануса	Фазическое (стадийное) мышечное сокращение - одергивание	Действия нет или слабое
Вторичная боль	Повреждение ткани	Полимодальные ноцицепторы + С-волокна	Большинство тканей поверхностных и глубоких	Тоническое мышечное сокращение – спазм, ригидность, иммобилизация	Подавление (Daniel Le Bars et al, 2001)

В зависимости от продолжительности боли выделяют два вида (Daroff R.V. et al, 2012):

1. Острая боль (появляется неожиданно и продолжительность ее кратковременна). Возникает при действии механических, физических, термических факторов, в постоперационном периоде.
2. Хроническая боль (продолжается 6 и более месяцев). Обычно вызвана тяжелым патологическим процессом (воспаление, остеохондроз, опухоли).

В зависимости от происхождения выделяют четыре вида боли (Mary Beth Babos et al, 2013): ноцицептивная, воспалительная, нейропатическая и функциональная.

В зависимости от вида боли выделяют (Steven Cohen, Srinivasa N. Raja, 2012):

1. Нейропатическая

- а). Периферическая - фантомная (30-60% всех пациентов с ампутацией), тригеминальная, постгерпетическая, радикулопатическая, периферическая нейропатия.
- б). Центральная - боль после кровоизлияния в мозг, повреждения спинного мозга, склероза, болезни Паркинсона.

2. Ноцицептивная

- а). Соматическая - артриты – 25-40% у людей старше 40 лет, миофасциальная боль (5-10%), фибромиалгия, ожоги.
 - б). Висцеральная - эндометриоз, синдром раздраженного кишечника, холецистит, цистит, язва желудка и кишечника.
3. Смешанная - головная, раковая, боль в спине и шее.

Боль классифицируется по интенсивности. Для этого используется рейтинговая шкала. Выделяют слабую, умеренную, сильную. Более детальная характеристика интенсивности боли представляется рейтинговой 10 бальной шкалой.

Общий патогенез острой соматической боли

При повреждении клеток (механически, химически, термически или иными способами) возникает деполяризация болевых рецепторов и формируется болевой импульс. Он поступает в различные отделы спинного и головного мозга по А – дельта и С – волокнам. Первые волокна тонкие (1-5 мк), миелинизированные проводят болевые импульсы быстро со скоростью 10 – 30 м/сек. С – волокна также тонкие (0,2 – 1,5 мк) безмиелиновые, медленно проводящие (меньше 2,5 м/сек). В месте повреждения выделяются эндогенные ноцицептивные факторы АТФ, серотонин субстанция Р, в том числе и в результате воспаления - лейкотриены, тромбоксаны, гистамин, норадреналин, цитокины, ферменты, кислоты, а также простагландины, образуемые в результате метаболизма арахидоновой кислоты. Они вызывают прямой ноцицептивный эффект и

повышение болевой чувствительности в месте повреждения, что формирует так называемую первичную или периферическую гипералгезию. Простагландины увеличивают чувствительность болевых рецепторов, формируя первичную гипералгезию. Серотонин, взаимодействуя с 5HT₃ рецепторами увеличивает вход ионов натрия и кальция, повышает активность AMPA-рецепторов, способствуя также первичной гипералгезии.

Субстанция P взаимодействует с NK1 рецепторами повышает активность AMPA и NMDA рецепторов формируя периферическую гипералгезию.

АТФ выделяется из поврежденных клеток, соединяется с P2X рецепторами и открывает каналы для входа кальция.

Важное значение принадлежит брадикинину, количество которого увеличивается при активации кининовой системы плазмы крови. Боль возникает при возбуждении V₂ – рецепторами, которых много в тканях, что сопровождается активацией C – полимодалных рецепторов.

Брадикинин соединяется с V₂-рецепторами, чтобы увеличить внутриклеточно кальций и повысить образование простагландинов. Использование в клинике кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных лекарств оказывает противовоспалительный и, следовательно, противоболевой эффект за счет блокады метаболизма арахидоновой кислоты, то есть эйкозаноидов и, в конечном итоге, особенно образования простагландинов за счет блокады фермента циклооксигеназы. Имеется два фермента COX – 1, COX – 2. При блокаде COX – 1 развивается не только противоболевой эффект, но нарушение функции желудка и почек. Ингибиторы COX – 2, которые присутствуют в спинном и головном мозге, оказывают только противоболевой эффект, в том числе, и в центральной нервной системе (Susuki R., Dickerson A.H., 2009).

Известно, что при повреждении тканей вследствие формирования гипоксии в результате ишемии или венозной

гиперемии развивается локальный ацидоз вследствие стимуляции процессов анаэробного гликолиза в клетках.

Ионы водорода молочной и пировиноградной кислот прямо активируют ноцицепторы и повышают чувствительность к механическим воздействиям. Поэтому даже небольшое тактильное воздействие на участок воспаления воспринимается как боль (аллодиния). Прямое возбуждающее воздействие на ноцицепторы оказывают также гистамин, субстанция Р, кальцитонин ген-связанный пептид, АТФ. Вызывая повышение проницаемости, они формируют экссудацию и набухание участка повреждения, вызывая, таким образом, периферическую сенситизацию или гипералгезию.

Возбуждение ноцицепторов и формирование боли связано также с прямым действием серотонина за счет связывания с серотониновыми рецепторами (5НТ1А, 5НТ2, 5НТ3). Считают, что за счет повышения проницаемости сосудов головного мозга формируется и головная боль (мигрень).

Ряд цитокинов (например, IL-1,6, ФНО-альфа) и фактор роста нервов принимают участие в возбуждении периферических ноцицепторов и их сенситизации.

Когда болевой импульс поступает в задние рога спинного мозга и достигает терминального конца пресинаптического афферентного нейрона, открываются кальциевый и натриевый каналы. Поступающий внутрь кальций и натрий способствуют выделению из пузырьков нейротрансмиттера (глутамат и субстанция Р), который передает болевой сигнал на второй нейрон болевой системы. Выделяющийся нейротрансмиттер взаимодействует со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны (глутамат с NMDA, AMPA, а субстанция Р с нейрокинин-1 рецептором) и формирует возбуждающий или тормозный эффект. К возбуждающим нейротрансмиттерам относят глутамат, субстанцию Р, кальцитонин ген связанный пептид, АТФ.

Глутамат является первичным возбуждающим нейротрансмиттером и он взаимодействует с несколькими

рецепторными подтипами: ионотропным AMPA (2-амино 3-гидроокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота), ионотропный NMDA(N-nitrosodimethyl-amine) рецепторный подтип.

Возбуждение этих двух типов рецепторов формирует быструю передачу болевой информации на второй нейрон болевой системы и формирование первичной (локализованной) боли (Babos M.V. et al, 2013).

Субстанция Р - другой возбуждающий медиатор. Она синтезируется в спинальном ганглии и 80% поступает по аксону на периферию к ноцицептору, а 20% в задние рога спинного мозга. Связывается она преимущественно с нейрокинин – 1 рецепторами постсинаптической мембраны, взаимодействуя с белком G рецептора, повышая чувствительность AMPA и NMDA рецепторов, формируя кратковременную и долговременную гипералгезию.

Импульсы при возбуждении С-афферентных волокон вызывают в задних рогах спинного мозга возбуждение также быстрых ионотропных рецепторов (AMPA и NMDA) и медленных метаботропных (NK – 1) рецепторов. Возбуждение метаботропных (NK – 1) рецепторов формирует замедленный модуляторный ответ и развитие нелокализованной боли.

Сам процесс возбуждения связан с открытием кальциевых или натриевых каналов, а торможение с явлениями гиперполяризации калиевых каналов.

Поступление болевых импульсов в пресинаптическую терминаль и возбуждение постсинаптических рецепторов сопровождается также образованием ГАМК и эндогенных опиатов, вызывающих за счет взаимодействия с ГАМКа и ГАМКб – рецепторами, мю- и дельта- опиоидными рецепторами подавление боли (Babos M.V., 2013).

По мнению C.W.Slipman et al. (2008) возникший в ноцицепторе болевой импульс, поступая в заднекорешковый ганглий, активирует ДНК и через РНК стимулирует в рибосомах образование нейротрансмиттеров – субстанции Р и кальцитонин ген родственного

пептида. Поступая по аксонам в задние рога спинного мозга и высвобождаясь в синаптическую щель, они взаимодействуют с нейрокинин – 1 рецепторами, что способствует деполяризации, образованию нового потенциала действия (болевого импульс), который затем поступает по афферентным путям (преимущественно по нео– и палеоспинноталамическим трактам) в различные структуры головного мозга. Кроме этого под влиянием болевого импульса из рибосом ноцицептора выделяется и поступает в синаптическую щель глутамат, который вызывает возбуждение NMDA – рецепторов, что связано с выходом из них ионов магния и входом в эти рецепторы ионов кальция. Это увеличивает частоту и продолжительность болевых импульсов. Одновременно с этим в цитоплазме постсинаптической терминали синтезируется большое количество NMDA - рецепторов, которые, фиксируясь на постсинаптической мембране, увеличивают ее рецепторное поле. Кроме этого образующийся в постсинаптической терминали оксид азота (NO) стимулирует высвобождение из пресинаптической терминали в синаптическую щель большого количества глутамата и субстанции P. Именно с этим связывают повышение болевой чувствительности (взвинчивание или Wind-up) или центральную гипералгезию на уровне спинного мозга и дальнейшую активацию NMDA – рецепторов головного мозга, что особенно характерно для хронической боли (аллодиния).

Таким образом, глутамат и возбуждающие аминокислоты вовлекаются в синаптическую передачу импульсов с афферентных ноцицепторов на нейроны заднего рога спинного и головного мозга через ряд рецепторных образований. Различные комбинации обнаруживаются в разных слоях (пластинах) заднего рога. Возбуждение этих рецепторов определяет время реакции к повреждающим болевым стимулам и их чувствительность к фармакологическим средствам. Наряду с возбуждающими ранее названными факторами, способствующими передаче болевых импульсов в задних рогах, обнаружены и ингибиторные факторы

(соматостатин, энкефалины, ГАМК, норадреналин). Как уже ранее указывалось, центральное значение в усилении чувствительности (wind up – взвинчивание) и формировании гипералгезии на уровне задних рогов спинного мозга принадлежит возбуждению NMDA – рецепторов. Известно, что простагландины образуются не только в очаге воспаления, обеспечивая формирование болевого импульса, но и в спинном мозге за счет активации циклооксигеназы. Поэтому ингибиторы циклооксигеназы – аспирин и нестероидные противовоспалительные средства оказывают анальгетическое действие не только на периферическом, но и центральном уровне.

Гамма-аминомасляная кислота - это ингибиторный нейротрансмиттер. Он может взаимодействовать с G белком, ассоциированным с мю- и дельта- опиоидными рецепторами, чтобы уменьшить интенсивность функционирования болевых путей.

Таким образом, поступающие в задние рога болевые импульсы способствуют высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата, субстанции P, кальцитонин-ген связанный пептида, АТФ обеспечивающих не только передачу болевого импульса, но и повышение чувствительности задних рогов спинного мозга (Mary Beth Babos, 2013).

Болевые импульсы поступают через задние корешки в задние рога спинного мозга(в I и II пластины по A – дельта и II – пластину и меньше в I пластину через C – волокна). Одновременно по толстым миелиновым A – бета волокнам поступают импульсы в III, IV и V, а также VIII и IX пластины, где находятся мотонейроны спинного мозга. Контроль передачи болевого сигнала на уровне спинного мозга осуществляется двумя путями: за счет информации, поступающей по толстым миелиновым волокнам, стимулирующих образование энкефалинов и, таким образом, блокирующих передачу болевого импульса и исключаящих формирование боли (в соответствии с воротной теорией Мельзака и Уолла ворота закрываются). Важное значение в модуляции болевой информации в задних рогах спинного мозга принадлежит нисходящим тормозным

влияниям важнейших антиноцицептивных структур головного мозга (ядра шва, центральное серое околотоводопроводное вещество, гипоталамус, миндалина, островок, передняя поясная кора, фронтальная кора), а также гуморальных факторов (опиатов, норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК, ацетилхолина, каннабиноидов, орексинов). Среди нисходящих модулирующих влияний придают важное значение кортикоспинальным, руброспинальным, бульбоспинальным, вестибулоспинальным волокнам, поступающим в V – VII пластины спинного мозга (Craig A.D., 2003).

В передаче болевой информации при формировании острой и хронической боли важное значение принадлежит возбуждающим аминокислотам – глутамату и аспартату. В спинном и головном мозге обнаружены глутаматные рецепторы – NMDA (N – метил-D – аспартат) и AMPA (альфа-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота), каинат. Они локализируются в поверхностных участках I, II, III пластин заднего рога спинного мозга и в глубоких слоях IV, VI пластин. Они сосуществуют с таким важным пептидом как субстанция P, выполняющим функцию медиатора боли.

По данным R.Susuki, A.H. Dickenson, (2009) AMPA рецепторы возбуждаются при повторном, поддерживающемся воздействии, обеспечивая так называемое взвинчивание (wind up).

При нейропатической боли формируется длительная активация NMDA – рецепторов в спинном мозге, что сопровождается экстрацеллюлярным увеличением уровня глутамата.

Болевые импульсы передаются различными путями в головной мозг (в частности, спинноталамический путь, спинноретикулярный, спинномезэнцефалический и др).

В головном мозге болевая информация поступает в ствол мозга, вызывая возбуждение ретикулярной формации, играющей важную роль в поддержании гомеостаза, а также ядра шва, ЦСОВ, гипоталамус, в разные отделы зрительного бугра (вентропостеролатеральный и вентропостеромедиальный отделы).

Болевые импульсы, поступающие в соматосенсорную область коры мозга (S1 и S2) формируют дискриминативные аспекты боли, то есть человек и животное может точно определить источник болевого ощущения. Электрическая стимуляция соматосенсорной зоны коры (S1 или S2) вызывает парестезию, а не боль, в то время как заднего отдела островковой коры у бодрствующих пациентов вызывает ощущение боли (Ostrovsky, 2002).

Экспериментальные исследования (Craig A.D., 2003), выполненные на обезьянах с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRT), показали, что при действии холода болевая информация поступает в задний отдел островка, передней поясной коры (зоны 3а и 24с).

Последние исследования, которые были проведены у добровольцев с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии изучали представительство болевых импульсов в структурах головного мозга при тепловом воздействии. Была найдена заинтересованность таких структур головного мозга как зрительный бугор, задний и передний островок, II – соматосенсорная кора, передняя поясная кора, ЦСОВ. Доверительный интервал вовлечения указанных структур между болевым и не болевым воздействием составлял 89-98% (Wage et al, 2013).

Механизм формирования быстрой, локализованной (дискриминативной боли).

При повреждении ткани происходит деполяризация периферических терминалей (болевых рецепторов) А – дельта волокон. Болевой импульс быстро распространяется по А – дельта нервным волокнам спинального ганглия и достигает задних рогов спинного мозга (I и II пластины или слоя спинного мозга). Полагают, что в спинном мозге терминали А-дельта волокон выделяют глутамат, как главный нейротрансмиттер. Его взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны (NMDA рецепторы) продолжается несколько миллисекунд, где передается на аксоны второго болевого нейрона, аксоны которого поднимаются на 1 – 2

сегмента, переходят на противоположную сторону, образуя неоспинноталамический тракт.

В спинном мозге часть болевых импульсов поступает в передние рога спинного мозга, возбуждая мотонейроны переднего рога и симпатические нейроны. Результатом этого является формирование симпатической реакции и неосознанного движения в виде одергивания, отпрыгивания, отскакивания. Это так называемая неосознанная двигательная реакция спинального уровня (спинальный рефлекс).

Волокна неоспинноталамического тракта поступают от тела в вентропостеролатеральные, а от поверхности головы шеи в вентропостеромедиальные ядра зрительного бугра, которые образуют так называемый вентробазальный комплекс. Неоспинноталамический тракт локализуется в латеральных отделах спинного мозга. Вентробазальный комплекс зрительного бугра тесно связан с соматосенсорной областью коры головного мозга (S1 и S2). В вентробазальный комплекс таламуса поступает основная масса импульсов тактильной, температурной, глубокой чувствительности. Благодаря этому на основании анализа и синтеза происходящего в коре головного мозга, и формируется первичная, локализованная или дискриминативная боль (рис.8).

Механизм формирования вторичной, медленной, диффузной, нелокализованной боли.

В месте повреждения формируется воспаление и образуется большое количество эндогенных аллогенов тканевого, плазменного и другого происхождения, которые, взаимодействуя с рецепторами полимодальных ноцицепторов С-волокон, вызывают дополнительную деполяризацию, формируют импульсы, которые распространяются медленно по С волокнам спинального ганглия. Болевые импульсы поступают в задние рога спинного мозга II и III пластины. Вместе они образуют желатинозную субстанцию задних

рогов спинного мозга. По коротким аксонам поступают в V пластину.

Передача осуществляется с помощью главных нейротрансмиттеров – глутамата, субстанции P (глутамат выделяется практически немедленно, а субстанция P более медленно). Поэтому она рассматривается как главный нейротрансмиттер медленной боли на второй нейрон болевой чувствительности, аксоны которого поднимаются по той же стороне на 1-2 сегмента, переходят на противоположную сторону, формируя палеоспинноталамический тракт. Поступая в головной мозг 50% (а по другим данным 15-25%) болевых импульсов достигает задних ядер таламуса (медиальные и интраламинарные). Сюда же, но меньше чем в вентропостеролатеральные ядра, поступает глубокая и тактильная афферентация. Болевые импульсы палеоспинноталамического тракта вызывают также возбуждение таких структур, как ретикулярная формация ствола мозга, гигантоклеточное ядро, ядра шва, ЦСОВ, гиппокамп, гипоталамус, префронтальная, переднепоясная кора, задняя поясная извилина, миндалина, островок, мозжечок (рис.9).

Поступая в зрительный бугор болевые импульсы вызывают диффузное возбуждение различных образований мозга, что не позволяет точно определить локализацию повреждения и самой боли.

Знание патогенеза вторичной или нелокализованной боли позволяет понять и объяснить генез большинства лабораторных и клинических проявлений соматической боли. Именно знание патогенеза нелокализованной боли позволяет объяснить все биохимические и клинические проявления боли за исключением двигательной реакции спинального уровня, которая, как уже говорилось ранее, формируется при развитии локализованной боли.

Изменения в организме при формировании соматической боли.

При развитии соматической боли формируются лабораторные (обусловленные, прежде всего нейроэндокринными расстройствами) и клинические проявления. Основные изменения в организме

связаны, как уже упоминалось, с развитием преимущественно вторичной (нелокализованной), боли.

Знание ее патогенеза позволяет понять и объяснить возникающие при этом нарушения в организме человека.

1. Лабораторные изменения при соматической боли и их генез.

Изменения в нервной системе. Как показали исследования К.В.Судакова при острой боли на электроэнцефалограмме обнаруживается генерализованная реакция суммарной биоэлектрической активности всех структур мозга, включая кору больших полушарий, где регистрируется десинхронизация ЭЭГ. В разных структурах мозга выявляется упорядочный регулярный ритм с частотой 4-7 гц. И все-же при боли обнаруживается избирательное возбуждение преимущественно ядер перегородки, дорсомедиального ядра гипоталамуса, структур перивентрикулярной, перифуникулярной областей среднего мозга, что, по мнению автора расценивается как интегративная реакция структур различных уровней мозга. Эти изменения биоэлектрической активности коры мозга объясняют формирование бессонницы при боли.

Исследования показывают, что после первичного поступления болевых импульсов в соматосенсорную область коры регистрируется десинхронизация, т.е. уменьшение амплитуды и увеличение частоты колебаний. Важнейшее значение в обработке боли принадлежит активации ретикулярной формации мозга. При ее разрушении или введении амиазина блокируется активация коры головного мозга.

Изменения в эндокринной системе.

Так как болевые импульсы активируют ретикулярную формацию ствола мозга, где локализованы адренергические нейроны, а также гипоталамус как высший вегетативный центр, активируется симпато-адреналовая система, и в кровеносное русло из мозгового вещества надпочечников поступают катехоламины (адреналин и норадреналин). Одновременно из гипоталамуса выделяются либерины, а из нейрогипофиза в кровь поступает вазопрессин

(антидиуретический гормон). Под влиянием либеринов в периферическую кровь из коры надпочечников поступают альдостерон, кортизол, кортикостерон сексоиды (вещества андрогенного и эстрогенного действия). Особенно значительные изменения происходят при хронической боли. Так при хронической боли у онкологических больных в несколько раз увеличиваются в крови гормоны стресса – кортизол, кортикостерон, соматотропин.

В результате таких гормональных сдвигов нарушаются все виды обмена веществ (энергетический, белковый, углеводный, липидный, водно-электролитный).

Энергетический обмен. Под влиянием глюкокортикоидов и катехоламинов происходит мобилизация основных энергетических субстратов (глюкозы, amino- и жирных кислот), необходимых для осуществления тканевого дыхания и восстановления участка повреждения (источника боли).

Белковый и липидный обмен. Под влиянием избытка глюкокортикоидов и иодсодержащих гормонов щитовидной железы мобилизуются эндогенные белки из тканей и жиры из жировых депо. Поэтому количество жирных и аминокислот увеличивается в крови

Углеводный обмен. В связи с избытком таких контринсулярных гормонов как катехоламины, глюкокортикоиды, тироксин и трииодтиронин усиливается мобилизация глюкозы катехоламинами из печени за счет подавления гексокиназы, активации глюкозо-6-фосфатазы, стимуляции глюконеогенеза в печени и пермиссивного (разрешающего) эффекта глюкокортикоидов для катехоламинов. Наличие последнего позволяет катехоламинам расщеплять гликоген до глюкозы, которая и поступает в избытке в кровь, что и формирует гипергликемию. В нашей лаборатории (Алексеев В.В., Алексеева Н.С.) исследовали уровень глюкозы в крови при моделировании соматической боли 3-4 степени у крыс и кроликов в течение 2 минут (Рис. 18).

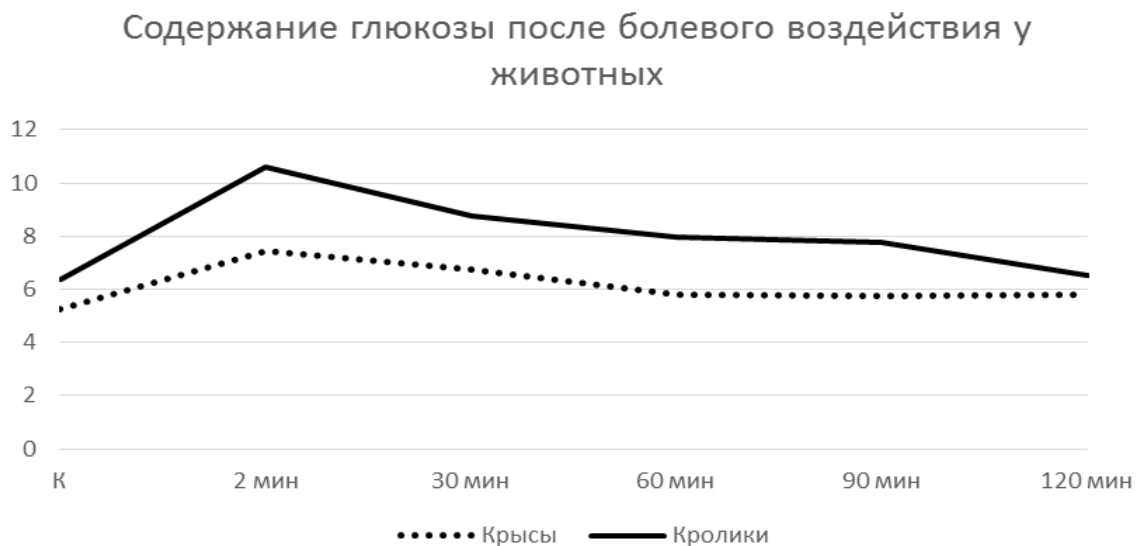


Рис. 18. Динамика изменения уровня глюкозы в крови при острой соматической боли.

Изменение количества лейкоцитов. Количество лейкоцитов при соматической боли увеличивается. Формируется нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения. Такой лейкоцитоз носит распределительный характер и происходит под влиянием катехоламинов, которые мобилизуют лейкоциты из пристеночного в циркулирующий пул. Как правило, сдвиг лейкоцитарной формулы влево отсутствует.

Формирование лимфопении связано с избыточными эффектами глюкокортикоидов.

В нашей лаборатории исследованиями (Алексеев В.В., Кутузова А.А.) установлено, что при соматической боли 3-4 степени в течение 2 минут лейкоцитарная реакция у крыс различается в зависимости от возраста животных.

Исходя из определения боли можно сделать заключение, что она выполняет важнейшую интегративную функцию, в виде вовлечения практически всех органов и систем, направленных не только против фактора, вызвавшего боль, но и на восстановление участка повреждения и в целом гомеостаза.

Как показывают исследования, выполненные в нашей лаборатории, боль мобилизует механизмы, которые направлены также и против возможных повреждающих факторов, в том числе инфекционных. Об этом свидетельствует формирование синдрома мобилизационной готовности неспецифических факторов защиты (фагоцитоз, лизоцим, комплемент, С-реактивный белок, цитокины) против возможных инфекционных факторов (Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеева Н.С., Алексеев В.В., 2009 -2015).

Изменение свертываемости крови. В связи с увеличением в плазме крови при боли таких агрегантов, как адреналин и норадреналин, наблюдается тенденция к увеличению коагуляции крови. Поэтому при наличии боли желательно уменьшать ее интенсивность, чтобы профилактировать возможный тромбоз сосудов (Jean-Louis Vinsent et al, 2011).

Например, сильная продолжительная боль нередко сопровождается склонностью к инфекции, например при злокачественных опухолях.

Здесь также нельзя упускать из вида, что сильная боль инициирует развитие шока и вместе с этим ослабление специфических и неспецифических механизмов защиты, которое может сопровождаться присоединением инфекции.

Клинические проявления соматической боли и их генез

При формировании соматической боли наблюдаются следующие клинические проявления:

1. Клинические проявления вследствие расстройств, прежде всего, нервной системы.
2. Двигательная реакция спинального и супраспинального уровня.
3. Бледность кожных покровов и слизистых.
4. Тахикардия.
5. Изменения системного артериального давления
6. Расширение зрачка.

7. Эмоциональные реакции.

8. Изменение частоты дыхания.

Нарушения функции нервной системы

В результате нарушения функции нервной, эндокринной систем и обмена веществ при боли нарушается сон, сосредоточенность, половое влечение, формируется повышенная двигательная активность, раздражительность, агрессивность. Именно нарушение сна существенно влияет на качество жизни, способность эффективно выполнять работу. При хронической интенсивной боли резко уменьшается двигательная и социальная активность человека. Больной находится в состоянии депрессии и безнадежности. Очень точную характеристику реакции человека на боль дали Мельзак и Уолл (1965). По их мнению, болевая реакция при внезапном повреждении кожи сопровождается вздрагиванием, сгибательным рефлексом, изменением положения тела, вокализацией, ориентировкой головы и глаз с целью рассмотреть поврежденный участок, воскрешением в памяти предыдущего опыта в подобных ситуациях, предвидением последствий и многими другими формами поведения, направленными на уменьшение сенсорных и эмоциональных компонентов боли.

Двигательная реакция спинального уровня (одергивание, отпрыгивание) Представляет собой неосознанное, произвольное движение, связанное с формированием первичной, локализованной (дискриминативной) боли. Болевые импульсы, поступающие в задние рога спинного мозга, одновременно возбуждают и мотонейроны передних рогов спинного мозга, результатом этого является формирование спинального рефлекса в виде неосознанного сокращения поперечно полосатой мускулатуры. Эта реакция формируется раньше, чем по неоспинноталамическому тракту болевые импульсы достигнут коры головного мозга, где за счет анализа и синтеза поступившей информации и будет точно установлен источник боли, т.е. место повреждения.

Двигательная реакция супраспинального уровня

проявляется в виде активного избегания возможного болевого воздействия.

Формируется за счет прочного и долговременного условного рефлекса, сформированного предыдущим болевым воздействием. Поэтому и человек и теплокровные животные активно избегают возможного повреждения, которое может вызвать боль.

Бледность кожных покровов и слизистых при боли

обусловлена избыточным выделением вазопрессоров (катехоламинов, вазопрессина и, возможно, активацией самой мощной прессорной системы организма человека – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Под влиянием вазопрессоров формируется ишемия в коже и слизистых. При ишемии уменьшается приток крови по артериолам, снижается количество функционирующих капилляров, формируется централизация кровообращения, т.е. движение крови идет, минуя капилляры, снижается количество оксигемоглобина, который в норме и придает розовую окраску коже и слизистым.

Тахикардия.

Учащение ритма сердечных сокращений вызвано выраженной активацией симпато-адреналовой системы и избытком катехоламинов, вызывающих тройной симпатический эффект в сердце: увеличение генерации импульсов в сино-атриальном узле, ускорение проведения импульса по проводящей системе сердца и увеличение силы сокращения. Результатом этого и формируется такой клинический признак, как тахикардия.

Изменение системного артериального давления.

При острой соматической боли системное артериальное давление повышается, и связано это с поступлением в кровь избытка адреналина, норадреналина, вазопрессина и возможной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В результате прессорных эффектов и влияний на сердце увеличиваются оба рабочих механизма – МОК и ОПС. Системное артериальное давление повышается.

Эмоциональные реакции при боли.

При формировании вторичной или нелокализованной соматической боли происходит обязательная активация эмоциогенных структур головного мозга (ретикулярная формация, гипоталамус, гиппокамп). Особое значение придается нейронам ретикулярной формации ствола мозга, выделяющим при боли избыток таких нейротрансмиттеров, как норадреналин, ацетилхолин, серотонин, дофамин, гистамин (из нейронов гипоталамуса). Все они тесно связаны с фронтальной областью коры головного мозга. Избыток указанных нейротрансмиттеров формирует такие эмоциональные реакции как напряжение, страх, бессонница, агрессия (Slipman C.W. et al., 2008).

Расширение зрачка при боли вызвано активацией симпатoadреналовой системы, адреналин которой взаимодействует с альфа-адренорецепторами $m.dilatator pupillae$ и вызывает ее сокращение, что и сопровождается расширением зрачка.

Изменение частоты дыхания.

При сильной боли частота дыхания урежается, и человек занимает вынужденное положение, что облегчает боль. При меньшей интенсивности боли дыхание учащается. Например, в послеоперационном периоде у больного рефлекторно уменьшается частота и глубина дыхания, что приводит к уменьшению дыхательного объема, гиповентиляции легких, гипоксии. Затрудняется или делается невозможным кашель и удаление мокроты из дыхательных путей.

Хроническая боль

В конце 20 века хроническая боль регистрировалась в 10-15%. В последнее десятилетие 21 века распространенность хронической боли возросла до 24-34%. Поясничная боль регистрируется у 7-9 из 10 лиц взрослой популяции (Камчатнов П.Р., Трубецкая Е.А., 2012). Возникновение поясничной боли связывают с дегенеративными процессами в позвонках и их суставных поверхностях и межпозвоночных дисках. Способствует и поддерживает спинальную

боль дополнительная физическая нагрузка, включая и избыточную массу тела.

Хроническая боль является распространенным процессом, сопровождающаяся серьезными и длительными расстройствами функций органов и систем, следствием которых является существенное снижение качества жизни человека. В настоящее время хроническая боль рассматривается как болезнь, требующая специального лечения (Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., 2012). Длительное течение и лечение требует больших финансовых затрат. Только по последним данным (Пэйс Дж.А., 2012; Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., 2012) на лечение больных с хронической болью требуется 240 млрд долларов. Неонкологическая хроническая боль наблюдается в Европе у 20% больных, а при злокачественных заболеваниях у 70%.

Выделяют (Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., 2012) три группы хронической боли: ноцицептивную, нейропатическую, идеопатическую. Ноцицептивная боль связана с повреждением ткани или органа.

Различные нарушения тканей и нервной системы могут вести к формированию хронической боли. Согласно мнению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, хронической болью признают ту боль, продолжительность которой у человека три и более месяцев. При длительном повреждении тканей (воспаление, переломы, аутоиммунные процессы, опухоли) формирование боли происходит так же, как и при острой, только постоянная болевая информация, вызывая резкую активацию гипоталамуса и гипофиза, симпато-адреналовой системы, лимбических образований мозга, сопровождается более сложными и продолжительными изменениями со стороны психики, поведения, эмоциональных проявлений, отношения к окружающему миру, отличительной особенностью которого является «уход больного в боль». Важное значение в механизме формирования такой ноцицептивной боли принадлежит первичной и вторичной гипералгезии. При этом в участке

повреждения образуется большое количество биологически активных веществ (медиаторов воспаления) – гистамина, простагландинов, кининов, фактора роста нервов, субстанции P и др, вызывающих дополнительное их возбуждение. Это формирует повышение чувствительности этого участка повреждения в ответ на неболевые механические и температурные воздействия. Такая гипералгезия распространяется и на соседний участок, прилегающий к месту повреждения.

Если при острой боли мы наблюдаем нередко самопроизвольное ее купирование за счет активации антиноцицептивной системы, то при хронической за счет преобладания активности болевой системы над противоболевой обезболивания не наступает. В формировании хронической боли (например, при воспалении), вероятно, в связи с повышением чувствительности рецепторов, снижением болевого порога возникает боль в ответ на неболевые воздействия (например, касание, легкое давление, движение). Важное значение в возникновении и хронизации боли в настоящее время придают эмоциональному состоянию больного, наличия у него тревожности, депрессии, гнева, нерешенности социальных проблем (беспокойство о семье, неуверенность в будущем, страх боли и смерти).

При повреждении различных отделов нервной системы механизмы хронической боли различны. Так, нарушения в области латерального таламуса, включающего вентропостеролатеральное ядро, вызывает синдром жгучей нелокализованной боли на противоположной стороне с выраженными эмоциональными компонентами. Это объясняется тем, что приток афферентной информации не ограничивается и воспринимается как боль. Повреждение нисходящих анальгетических путей или спинного мозга на уровне задних рогов также является важным фактором формирования хронической боли.

Даже морфиновая анестезия зависит от целостности нисходящих анальгетических путей (норадреналин-, серотонин- и энкефалинергических), ибо при их повреждении морфин уменьшает

свой анальгетический эффект. Однако хроническую боль в спинном мозге можно уменьшить активацией таламических проводящих путей, ответственных за контроль боли.

Фантомные боли (боли в ампутированных конечностях), а также нейропатии, при которых нарушаются толстые миелиновые волокна, например при диабете, постгерпетической невралгии, механическом сдавлении опухолевой тканью периферических нервов, корешков, спинного мозга (Исакова М.Е. с соавт., 1994) объясняются в основном дефицитом афферентной информации. Согласно теории R.Melzack и P.Wall (1965), в результате этого тормозное влияние Т-клеток на уровне задних рогов спинного мозга снижается, а любая афферентация из области заднего рога воспринимается как болевая. В некоторых случаях хроническая боль может возникать без каких-либо внешних раздражений за счет того, что периферические афференты продолжают возбуждаться как, например, при повреждении или регенерации нерва, когда возможны переход возбуждения с одного аксона на другой или возникновение спонтанного потенциала действия, распространяющегося в любом направлении. Причем, при повреждении нерва (перерезка, травма) снижается пре- и постсинаптическое торможение в заднем роге спинного мозга, а при ризотомии (перерезке заднего корешка между спинальным ганглием и задним корешком) резко повышается чувствительность клетки заднего рога к субстанции Р, соматостатину, холецистокинину. В первые месяцы после деафферентации электрофизиологически обнаружены участки (преимущественно в области V пластинки, получающей суммарную соматосенсорную и ноцицептивную информацию) со спонтанной, нерегулярной гиперактивностью. Именно это и расценивают как важный механизм хронической деафферентационной боли. Однако через несколько месяцев после денервации спонтанная электрическая активность понижается в клетках заднего рога и повышается на других центральных уровнях (на уровне таламуса - в вентробазальном комплексе и медиальной таламической области).

Кстати, если на начальных этапах денервации субстанция Р в заднем роге уменьшается, то в последующем она снова увеличивается.

До сих пор не установлено, является ли дорсальный рог частично ответственным за деафферентационную боль или участвует в подавлении нарушенной активности заднего рога. Вследствие потери или уменьшения афферентного притока возникает деафферентационная боль, и происходит перестройка центральных болевых путей. В результате экспериментальных исследований хронической боли установлено, что животные отгрызают деафферентированную конечность.

Патогенез хронической боли представлен на рис. 19.

Рассматривая механизмы боли, очень важно остановиться на особенностях формирования отраженной и проекционной боли. Известно, что нередко поражение внутренних органов сопровождается болью в определенном участке кожи, в руке, лопатке.

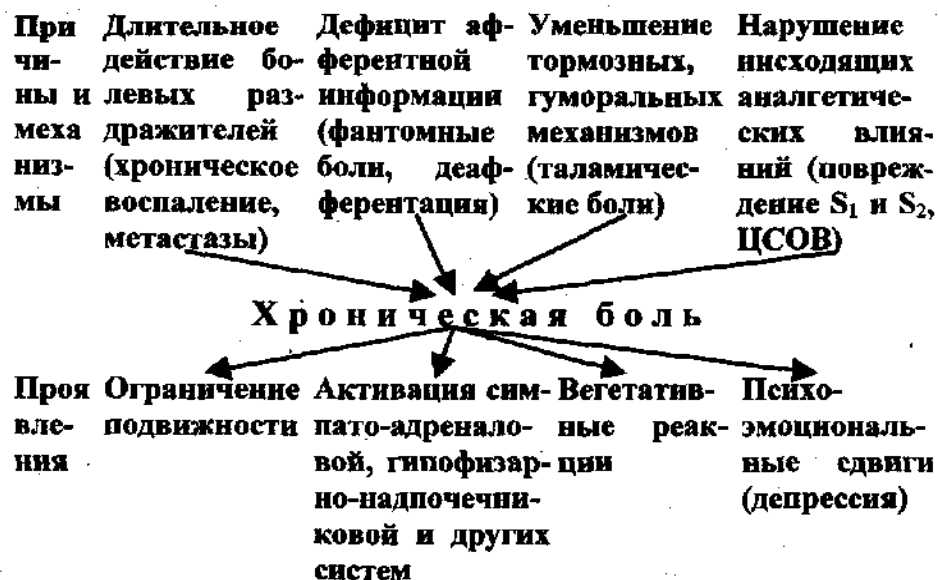


Рис. 19. Патогенез хронической боли

Такая боль получила название отраженной. Ее возникновение связано с тем, что афференты внутренних органов и кожи связаны с одними и теми же нейронами заднего рога спинного мозга, которые дают начало спинно-таламическому тракту. Поэтому афферентация, идущая от внутренних органов (при их поражении), повышает

возбудимость и соответствующего дерматома, что воспринимается как боль в этом участке кожи. Кроме того, это облегчает передачу афферентации из соответствующего участка кожи (дерматома) и обеспечивает его повышенную чувствительность (гиперестезию) (рис. 20).

Проекционная боль возникает при сдавлении, повреждении нерва (например, при травме лучевого нерва, сдавлении задних спинномозговых корешков). Это происходит в области иннервации чувствительного нерва и связано с распространением возбуждения как в ЦНС, так и на периферию, в зону иннервации (рис. 21).

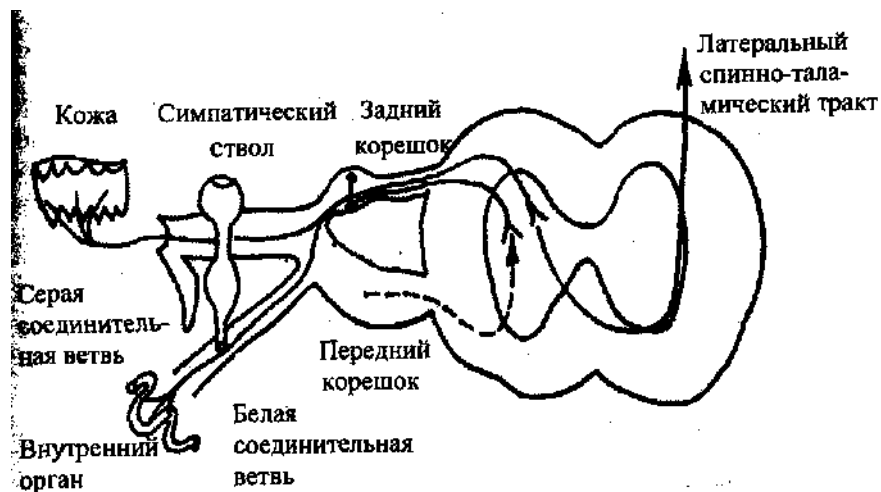


Рис. 20 Схема отраженной боли (Шмидт Р., 1985)

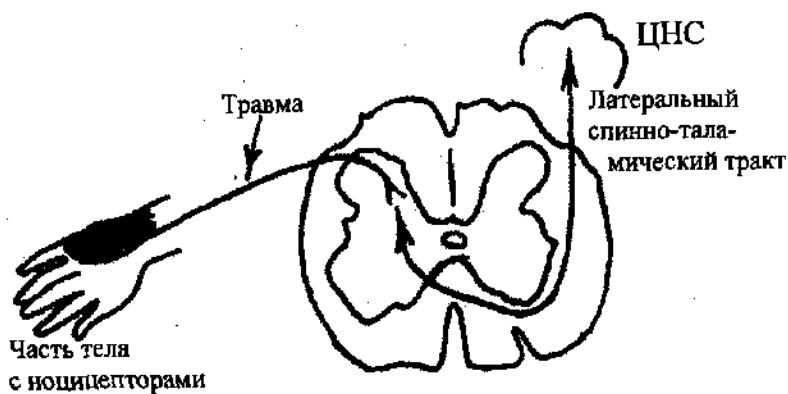


Рис. 21 Схема возникновения проецируемой боли (Шмидт Р., 1985)

Боль при остеопорозе

Остеопороз характеризуется уменьшением числа костных перекладин в единице объема кости, истончением, искривлением и полным рассасыванием кости. Боль при остеопорозе, как правило, хроническая. Она снижает качество жизни. Примерно у 50 % больных отсутствуют объективная симптоматика (Дыскина Е.В., Дыскин А.В., 2012).

Механизмы боли при остеопорозе

Механическая нагрузка на измененную кость возбуждает болевые рецепторы.

Для лечения боли используется кальцитонин для подавления активности остеокластов. При назначении кальцитонина (вепрен) в виде спрея интраназально снижение интенсивности боли регистрируется уже после первой процедуры, а максимальный эффект регистрируется через 3 месяца (Доскина Е.В., Доскин А.В., 2012).

Факторы, определяющие формирование боли

Боль является субъективным ощущением и ее восприятие зависит от многих факторов - силы, продолжительности ноцицептивного раздражителя, обширности, индивидуальной чувствительности, конкретной обстановки, времени, прошедшего с момента действия болевого раздражителя (например, первичная остролокализованная боль и вторичная жгучая протопатическая нелокализованная боль), состояния нейротрансмиттерного и медиаторного обмена, традиций, культуры, оценки ситуации, внимания, возраста.

Следует подчеркнуть, что интенсивность боли зависит от силы и локализации повреждения ткани в органах человека. Хорошо известно, что при повреждении ядер зрительного бугра возникает мучительная плохо локализуемая боль. Такие же мучительные боли могут наблюдаться при повреждении нервных стволов (каузалгии), тройничного нерва, ампутации конечностей (фантомные боли), движении камней по желчным и мочевыводящим путям.

Состояние организма и отдельных его систем существенно влияет на болевые ощущения, причем, их интенсивность может как понижаться, так и резко повышаться. Знание этих процессов имеет исключительно важное значение для научно обоснованной профилактики и лечения. Эмоциональное состояние организма также крайне важно для формирования ощущения боли, понижения болевого порога и повышения чувствительности, что особенно ярко проявляется при страхе и ожидании боли.

Установлено, что как только полностью восстанавливается регенерирующий нерв, в коже усиливается болезненность (гиперпатия), когда даже при касании, легком уколе, охлаждении, согревании повышается болевая ее чувствительность (сенситизация). Такое же явление отмечено после механического болевого воздействия, при воспалении, когда легкое давление, тепло, прилив крови или изменение положения поврежденного участка вызывают боль. Именно поэтому у больных повышается болевая чувствительность в послеоперационном периоде. Такая же закономерность обнаружена и у экспериментальных животных. Например, у крыс после лапаротомии повышение болевой чувствительности наблюдается в течение 9 дней послеоперационного периода (Ярош А.К., 1987).

Болевые синдромы провоцируются и усиливаются погодными, в т.ч. холодowymi и тепловыми воздействиями. Усилению боли способствуют такие функциональные изменения в организме, как агрессия или истерия, менструация. Причем, нередко боли имеют множественный характер (в костях, суставах, внутренних органах), трудно локализируются (больные обычно говорят, что болит все тело).

Вне всякого сомнения, для появления боли и повышения к ней чувствительности важен тип высшей нервной деятельности, особенно такие ее свойства, как впечатлительность и внушаемость.

Как уже говорилось ранее, при депрессии повышается чувствительность к боли; назначением антидепрессантов удается уменьшить имеющуюся боль. Блокада тормозных медиаторов также

вызывает сильную боль. Так, в опытах Г.Н. Крыжановского (1973, 1974, 1980) введением столбнячного токсина в спинной мозг блокировали тормозные медиаторы ГАМК и глицин, и поэтому у экспериментальных животных возникал сильный хронический болевой синдром, который мог также провоцироваться слабым раздражением, и только введение тормозного медиатора глицина уменьшало болевой эффект.

Обнаружена зависимость порога боли от времени суток. Болевая чувствительность повышается к вечеру. Понижение болевого порога, а, следовательно, повышение болевой чувствительности отмечено и в зависимости от возраста: так, у детей и пожилых людей болевая чувствительность повышена.

Определенное влияние на болевые ощущения оказывает гормональный баланс, особенно женских половых гормонов. Избыток их уменьшает анагетический эффект таких веществ, как морфин, промедол. В ходе эксперимента выявлено, что предварительное введение крысам эстрадиола на фоне овариэктомии снижает аналгезию анальгина и промедола (Сливко С.Ф., Миланова Н.П., 1987).

Для врача крайне важно знание тех условий и воздействий, при которых ощущение боли уменьшается или полностью исчезает. Доказано, что резкое возбуждение, например при стрессе, понижает болевую чувствительность. Примером этого является отсутствие боли у раненых солдат, получивших ранения во время атаки. Эти наблюдения находят подтверждение и в экспериментах. Так, если вызвать резкое возбуждение кошки, а затем нанести болевое раздражение током, то она может его даже не заметить.

Показано, что при стрессе, вызванном болевым воздействием, в мозге увеличивается количество эндогенных опиатов, а в крови р-эндорфинов гипофиза, кортикотропина, который и активизирует антиноцицептивную систему. Однако такие изменения возникают позже, а в начале стресса, по мнению Е.О.Брагина (1985),

антиноцицепция обеспечивается неопиоидными системами. Вероятно, это связано с активацией адренергических механизмов.

Наследственно обусловленное отсутствие болевой чувствительности, механизмы которого не ясны до настоящего времени, встречается крайне редко. Боль, связанная с регенерацией нерва, значительно подавляется при введении α -адреноблокатора - фентоламина. Повышение болевого порога и, следовательно, уменьшение или снятие боли, наблюдается при внушении, приятных эмоциях. Вот почему исключительно важным для уменьшения боли является психо-эмоциональное влияние врача на больного (беседы с целью снятия напряжения больного, введение плацебо и т.д.).

Наконец, в монографии Р.Мельзака «Загадка боли» (1981) приводятся многочисленные примеры, когда воспитание, культура народа являются важными факторами снижения болевой чувствительности. Говоря о методах уменьшения хронической боли, Р.Мельзак (1981) относит сюда гипнотическое внушение, использование приемов для подавления боли, отвлечения внимания, обучение больных методам биоуправления и физическим упражнениям, применение методов социальной адаптации, психологических или фармакологических методов устранения депрессии. В последнее время широко применяется акупунктурное снятие боли. По данным Л.В.Калюжного (1984), порог боли определяется взаимодействием ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Так, понижение болевого порога может быть вызвано не только повышением активности ноцицептивной системы, но и подавлением или разрушением антиноцицептивной (снижение влияния опиоидного, норадреналин-, серотонинергических и других гуморальных механизмов).

Лечение соматической боли

1. Фармакологические методы лечения соматической боли представлены на рис. 22

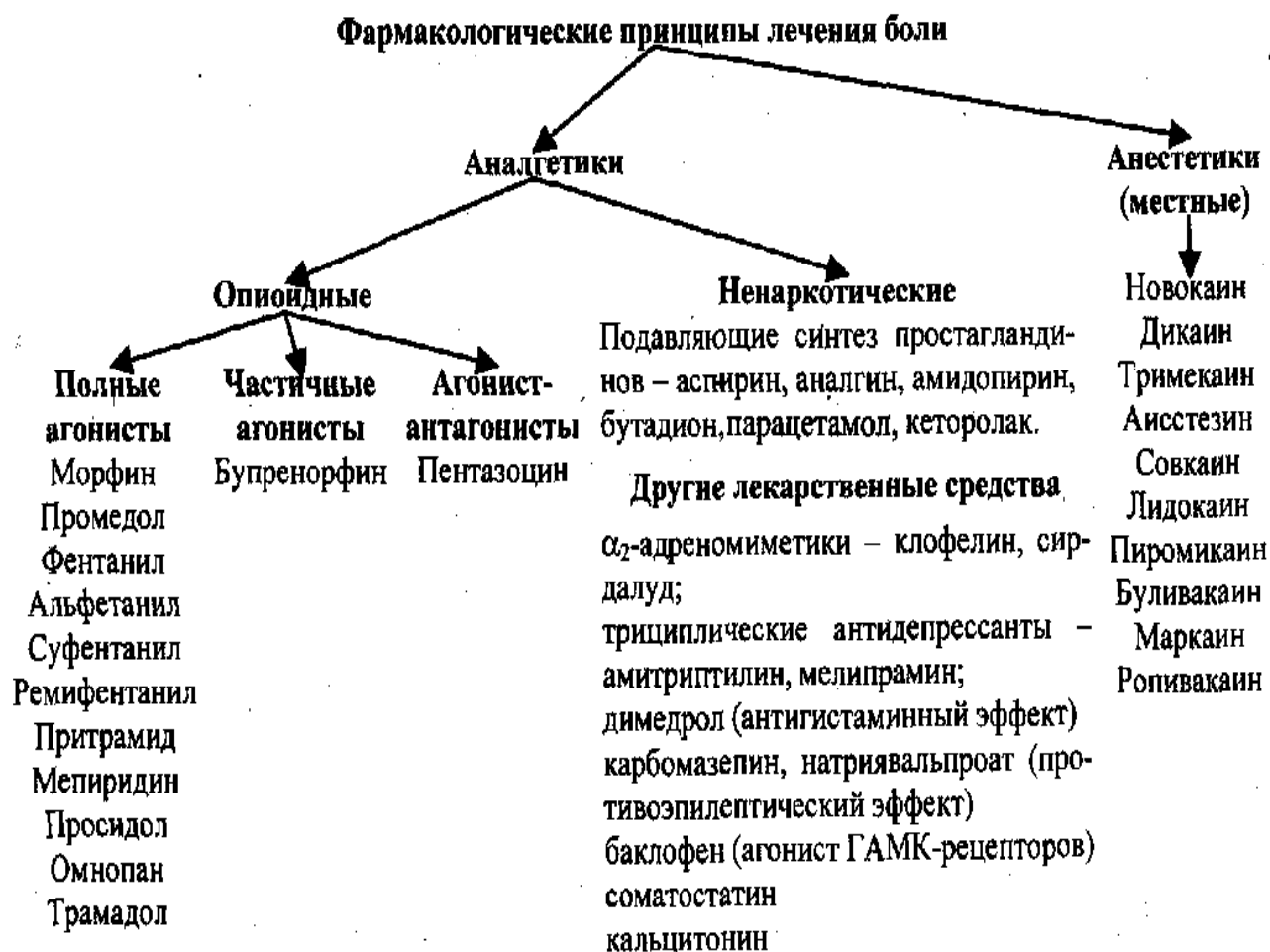


Рис. 22. Фармакологические методы лечения соматической боли

По мнению Mery Beth Babos et al, (2013) большинство больных с болью считают эффективным противобольное лечение, если интенсивность ее снижается на 33-50%.

Фармакологические препараты (патогенетический принцип лечения) могут влиять на боль, действуя на различных уровнях нервной системы - рецепторном, проводниковом, на уровне задних рогов спинного мозга, ствола мозга, коры больших полушарий. В

основу выбора лечения, например острой боли, положен следующий принцип (Вейн А.М., 1999). При слабой боли рекомендуют использовать ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, вспомогательную терапию. При умеренной боли - слабые опиаты и также вспомогательную терапию. И, наконец, при сильной боли - опиаты, вспомогательную и комбинированную терапию, например, сочетание опиоидных анальгетиков с нестероидными противовоспалительными препаратами, что уменьшает возможность развития наркотической зависимости.

Все обезболивающие (анестезирующие) средства разделены на три большие группы (Авдей Л.В., Данусевич И.К., 1976, Харкевич Д.А., 2009) - средства общего, местного и комбинированного действия.

Средства местного действия

1. Препараты, действующие на уровне рецепторов и проводников боли (анестетики)

Анестезирующие средства обеспечивают потерю чувствительности и, в первую очередь, боли. Оказывая влияние на болевые рецепторы и болевые пути анестетики, нарушают генерацию болевого импульса или передачу его по проводящим путям. Механизм анестезии связан с блокадой потенциалзависимых каналов, что нарушает возникновение потенциала действия и его проведение. Если анестетик еще и суживает сосуды, его анестезирующий эффект усиливается, уменьшая приток и отток крови, ограничивая его резорбцию в кровь.

Все анестетики подразделяются на три группы (Харкевич Д.А., 2009).

1. Средства для поверхностной анестезии (кокаин, дикаин, анестезин, пиромикаин, тримикаин).

Кокаин – обладает высокой анестезирующей способностью, однако его применение ограничено из-за высокой токсичности и возможных побочных эффектов.

Дикаин - в 10 раз эффективнее кокаина, но токсичнее в 2 – 5 раз.

Анестезин – плохо растворим в воде и поэтому применяется в виде присыпок, паст, мазей на болезненный участок кожи, а также энтерально при болях в желудке.

Для поверхностной анестезии используются также пиромикаин и тримикаин.

2. Средства для инфильтрационной проводниковой анестезии (новокаин, бупивакаин или меркаин), ропивокаин (наропин).

Новокаин - продолжительность анестезии составляет 0,5 – 1 час. Токсичность новокаина низкая.

Меркаин – используется для проводниковой (в том числе и спинномозговой) анестезии. Ее длительность - 3-4 часа и больше.

Ропивокаин (наропин) применяется для спинномозговой и эпидуральной анестезии. Ее длительность 4-5 часов

3. Средства, применяемые для всех видов анестезии (лидокаин, тримекаин)

Лидокаин – эффективен для всех видов анестезии (поверхностной, инфильтративной, проводниковой, перидуральной, субарахноидальной). Анестезия в два раза продолжительнее по сравнению с новокаином. Обычно вводится с новокаином, так как меньше токсичность и увеличивается длительность анестезии.

Тримекаин - сходен по строению с лидокаином. Применяется также с адреналином. Он менее эффективен для поверхностной анестезии.

Выделяют поверхностную или терминальную, инфильтративную, проводниковую, спинномозговую местную анестезию (рис. 23).



Рис.23. Виды местной анестезии.

Местные анестетики разрушаются путем гидролиза, часть инактивируется в печени, и только некоторые выделяются с мочой в неизменном виде.

Для общего обезболивания (общей анестезии или наркоза) используются средства для ингаляционного (эфир, фторотан, энфлуран, изофлуран, закись азота, циклопропан) и неингаляционного наркоза (пропанйодид, тиопентал натрия, натрий оксибутират, кетамин).

Издавна боль связывают с сознанием, нарушение которого должно сказываться и на ощущении боли. При нарушении сознания невозможна перцепция. Изменение сознания достигается использованием ингаляционных и неингаляционных наркотических средств, влияющих на корковые и подкорковые центры. На фоне выключения сознания и всех видов чувствительности, исчезновения условных и безусловных рефлексов сохраняется деятельность жизненно важных центров, необходимых для сохранения жизни.

Механизм действия общих анестетиков.

Общие анестетики вызывают обратимое угнетение центральной нервной системы путем нарушения синаптической передачи афферентных импульсов. Результатом этого является выключение сознания, подавление всех видов чувствительности, включая и болевую. Подавляются рефлекторные реакции, снижается тонус скелетной мускулатуры.

Общие анестетики (средства для наркоза) не должны вызывать привыкания, вызывать достаточную глубину наркоза, иметь хорошую управляемость, минимальную токсичность, быть достаточно просты в применении, обеспечивать быстрый выход из наркоза и без последствий.

Считают, что действие наркотиков в ЦНС так же, как и нейростероидов типа седуксена, обусловлено подавлением восходящей системы ретикулярной формации за счет изменения физико-химических свойств в цитоплазме клетки, а также угнетением межнейронной

(синаптической) передачи. При этом возникает функциональная дезинтеграция ЦНС, устраняется активирующее влияние ретикулярной формации на кору мозга и, таким образом, снижается уровень ноцицептивной афферентации.

К группе веществ общего обезболивания относятся также наркотические и ненаркотические анальгетики, особенностью действия которых является уменьшение или устранение боли без исключения сознания и угнетения других видов чувствительности. Наркотические анальгетики группы морфина или его аналогов - морфин, промедол, фентанил, альфетанил, суфентанил, ремифентанил, притромид, мепиридин, просидол, омнопон, трамадол, кодеин и др. - особенно широко используются при сильных хронических болях, например, при болевых синдромах травматического, ишемического, опухолевого происхождения и в послеоперационном периоде (Лебедева Р.Н., Николаева В.В., 1998). Однако их существенным недостатком является лекарственная зависимость, что ограничивает применение этих препаратов (Машковский М.В., 1980; Жоров В.Ц., 1984; Харкевич Д.А., 1988, 2009; Mary Beth Babos, 2013). В нашей стране наибольшее распространение получили такие наркотические анальгетики, как промедол, омнопон, морфин.

Наркотические анальгетики вызывают обезболивание за счет связи с опиатными рецепторами различных уровней ЦНС. При этом морфин оказывает анальгетический эффект, связываясь с μ - и κ -опиатными рецепторами. Интересно, что морфиновая и акупунктурная анальгезия сопровождается снижением в 1,5 раза содержания ГАМК в ретикулярной формации и ядрах шва и примерно на такую же величину увеличением ее уровня в центральном сером околоспинальном веществе (Беляев Ю.Е., Васильев Ю.Н., 1984). Например, трамадол, являясь слабым мю-агонистом, блокирует пресинаптический захват серотонина и норадреналина, вызывая облегчение боли.

Как уже ранее говорилось, они связываются с опиатными рецепторами пресинаптической терминали, блокируя высвобождение

в синаптическую щель основных нейротрансмиттеров боли – глутамата и субстанции Р. При взаимодействии с опиатными рецепторами постсинаптической мембраны формируется гиперполяризация, и она становится невозбудимой, формируя, таким образом, аналгезию.

Считают, что наркотические аналгетики усиливают нисходящие антиноцицептивные влияния и прямо угнетают синаптические образования спинного мозга на уровне пре- и постсинаптических образований. При этом уменьшается интенсивность болевой импульсации в супраспинальные отделы мозга, вследствие чего повышается болевой порог и подавляются эмоционально-поведенческие реакции на болевое воздействие. По данным В.И.Мамчур (1988), развитие «наркотического» сна (при введении кетамина, тиопентала натрия, оксибутирата натрия, сочетаний типа диазепам - кетамин, дроперидол - фентанил) обусловлено преимущественно изменениями адрен-, дофамин- и опиатергическими и в меньшей степени серотонин-, ацетилхолин- и ГАМК-ергическими системами.

Полным антагонистом наркотических аналгетиков является налаксон. Он связывается с опиоидными рецепторами, блокирует их, устраняя, таким образом, эффекты опиоидных аналгетиков. Поэтому налаксон может использоваться для прекращения действия опиоидов, особенно при их передозировке.

В последние годы большое внимание уделяется анестетикам (кетамину), оказывающим влияние на опиатные структуры ЦНС не только как экзогенные опиаты, но и как средства для общей анестезии, стимулирующие антиноцицептивную систему организма через нейроэндокринные механизмы (Женило В.М., 1988).

Велика роль NMDA-рецепторов в развитии болевых синдромов, особенно в возникновении гипералгезии и аллодинии. Известно, что возбуждающие аминокислоты (аспартат, глутамат) активируют NMDA-рецепторы, вызывая перевозбуждение ноцицепторов и способствуя формированию, в том числе нейропатического болевого синдрома. Антагонистами NMDA-рецепторов, в частности, является и кетамин,

который в последние годы широко используется для лечения острых, в т.ч. и послеоперационных болей, а также некоторых видов хронической боли: центральной, фантомной, посттравматической и постгерпетической, при орофасциальных болевых синдромах.

Кроме кетамина, антагонистическое влияние на возбуждающее действие аминокислот оказывает и сирдалуд, который является в то же время агонистом α -адренорецепторов.

Согласно современным представлениям, кроме вышеуказанных эффектов, кетамин вызывает «диссоциативный» наркоз из-за его преимущественной блокады таламо-кортикальных связей и дезорганизации афферентной чувствительности мозга и одновременно активизирует опиатные и серотонинергические рецепторы мозга.

Исследования катехоламинов и их предшественников в тканях гипоталамуса, коры головного мозга и лимбических структурах показали, что кетамин своими карбоксильными группами блокирует группы тиолового фермента моноаминоксидазы, что сопровождается накоплением в синаптических образованиях мозга норадреналина (Женило В.М. с соавт., 1987). По мнению Д.А.Харкевич (2009) кетамин является также антагонистом NMDA-рецепторов, блокируя, таким образом, передачу болевых импульсов в ЦНС.

Ненаркотические анальгетики - это, прежде всего так называемые нестероидные противовоспалительные препараты. Основным эффектом их обусловлен снижением болевой чувствительности вследствие блокады циклооксигеназы (ЦОГ) и образования простагландинов. Имеются две формы циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ – 2. При блокаде ЦОГ -1 возникает осложнение в виде эрозивных и язвенных процессов в желудке. При блокаде ЦОГ – 2 минимальные изменения возникают в ЖКТ, но имеется риск тромбоза вследствие усиления агрегации тромбоцитов. К ним относят производные пиразолона (амидопирин, анальгин, бутадилон, кеторолак, диклофенак), салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициламид, метил-салицилат), индола (индометацин), цинхоновой кислоты (цинкофен), анилина (феноцитин, парацетамол). Все они

обладают анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Хотя установлено, что анальгезирующий эффект более характерен для производных пиразолона, а жаропонижающий - для салициловой кислоты. Анальгезирующее действие наиболее присуще для анальгина и амидопирина и оно резко усиливается в комбинации с барбитуратами, кодеином, салицилатами. Анальгин как анальгетик используется при головной, зубной, мышечной боли, невралгии. Применение его может осложниться агранулоцитозом, поэтому необходим обязательно контроль состава периферической крови.

Противовоспалительные средства, действуя на различные звенья патогенеза и уменьшая воспаление, нивелируют боль. Следовательно, эти препараты влияют на боль опосредованно, т.е. налицо их периферический эффект. Такой анальгетической активностью обладают противовоспалительные средства нестероидного строения (ацетилсалициловая кислота, бутадион, индометацин, ибупрофен, вольтарен, напроксен и др.). Анальгетический эффект салициловой кислоты и других нестероидных препаратов обусловлен блокадой фермента циклооксигеназы; глюкокортикоиды блокируют фосфолипазу A_2 , следствием чего и является уменьшение образования простагландинов (E1 и E2) и антибрадикининовая активность (рис.24). Одновременно с этим снижается проницаемость мембран сосудов, что уменьшает роль механического фактора боли.

Применение нестероидных противовоспалительных средств может вызывать побочные эффекты в виде эрозий, язв, почечной недостаточности, снижение количества тромбоцитов и даже бронхоспазм у аспиринокчувствительных пациентов (Jean-Louis Vinsent, 2011).

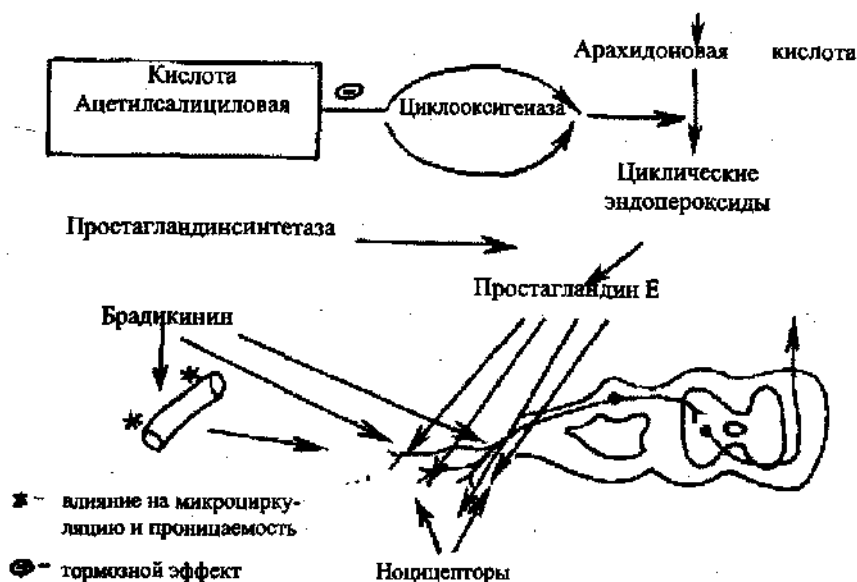


Рис. 24. Механизм анальгетического действия ацетилсалициловой кислоты (Харкевич Д.А., 1988, 2008)

Учитывая возможную блокаду синтеза простагландинов в ЦНС при воспалении, не исключают и центральное действие ненаркотических анальгетиков (Благодарумова Г.П. с соавт., 1987). Считают, что механизм действия ненаркотических анальгетиков связан с угнетением подкоркового центра в области таламуса, в месте переключения на третий нейрон, а также, как уже говорилось, с их противовоспалительным эффектом (уменьшением проницаемости клеток, сосудов, образования медиаторов, особенно простагландинов). Кортикостероиды, обладая противовоспалительным действием, обеспечивают и анальгетический эффект.

Ненаркотические анальгетики эффективны только при невралгических, мышечных, суставных, зубных, головных болях и не оказывают влияние на боль при травме, ожоге, заболеваниях внутренних органов.

При анализе действия местных анестетиков обнаружено выключение в первую очередь болевой, а затем тактильной, температурной, вкусовой и обонятельной чувствительности.

Выделяют поверхностную или терминальную, инфильтрационную, проводниковую, спинно-мозговую местные анестезии. Все они представлены на рис. 25.



Рис. 25. Виды местной анестезии

К средствам комбинированного действия относятся нейролептики (транквилизаторы, анксиолитики, М- и Н-холинолитики, антигистаминные препараты, антидепрессанты), противосудорожные средства.

Боль является сложным психофизиологическим феноменом, для которого характерны психо-эмоциональные изменения. Психотропные средства - транквилизаторы бензодиазипинового ряда (дезипрамин, имипрамин, amitriptilin, тразадон и др.) подавляют эмоциональные проявления боли. Антидепрессанты в дозах, не вызывающих атаксию и миорелаксацию, оказывают неспецифическое болеутоляющее действие. Это сопровождается подавлением эмоций у больных, уменьшением эмоциональной напряженности, особенно в период ожидания боли, изменением психологического отношения к ней. В основе механизма действия антидепрессантов лежит блокада пресинаптического захвата серотонина, норадреналина или обоих нейромедиаторов, которые потенцируют анальгетическое действие эндорфинов (Пассарелли Ф. с соавт., 1986; Arnoff G., Evans W., 1985).

Трициклические антидепрессанты осуществляют свое влияние через возбуждение эндогенной опиоидной системы с последующей активацией норадреналин- и серотонинергических путей. По данным

Т.Г.Вознесенской и А.М.Вейн (2000), антидепрессанты стимулируют серотонинергические нисходящие антиноцицептивные влияния или ингибируют обратный захват серотонина в пресинаптической мембране. Это подтверждается высокой эффективностью антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина, при лечении хронической боли (Вейн А.М., 1999).

Антигистаминные препараты вызывают блокаду гистаминовых рецепторов или, разрушая гистамин, уменьшают или полностью прекращают его аллогенное действие.

Учитывая важную роль в функционировании антиноцицепции возбуждения центральных α_2 -адренорецепторов, становится понятной высокая эффективность использования агонистов α_2 -адренорецепторов (клофелина, сирдалуда и др.) (Николаев А.В., 2000). Поэтому при лечении хронической боли, в т.ч. у incurable онкологических больных особенно эффективно комплексное использование α_2 -адреномиметиков с анальгетиками.

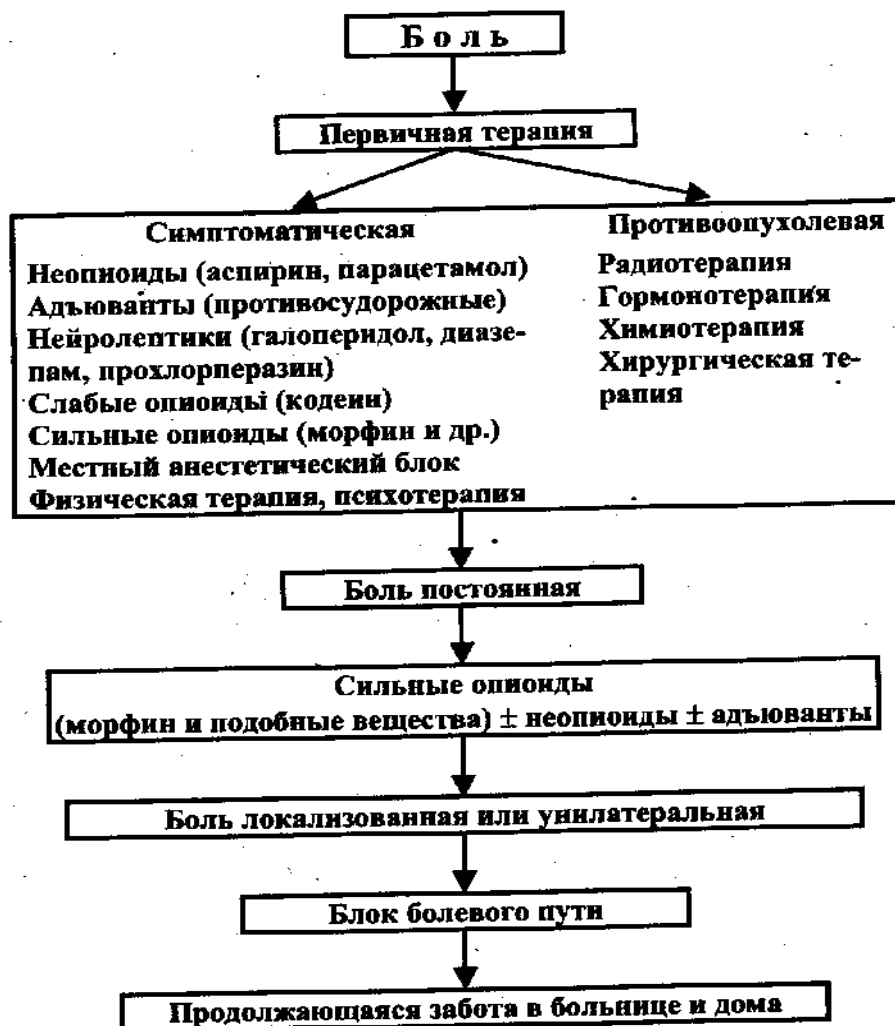


Рис. 26. Схема лечения боли при раке

Выделяют еще так называемую вспомогательную терапию боли (Вейн А.М., 1999). Она включает мероприятия, направленные на ускорение процессов заживления и уменьшения болевой афферентации. К вспомогательной терапии относится использование кортикостероидов, спазмолитиков, миорелаксантов, антигипертензивных средств центрального α -адреноблокирующего действия:

Применение вышеуказанных лекарственных средств обеспечивает уменьшение интенсивности воспаления, сосудистой реакции, отечности, уменьшает спазм гладкой мускулатуры и таким образом снижает интенсивность болевой информации.

Наиболее часто врач встречается с хронической болью при раке, особенно у инкурабельных больных. Поэтому Всемирная организация здравоохранения рекомендует следующую систему лечения боли при раке (Рис.25.).

Всемирная организация здравоохранения рекомендует следующую последовательность фармакологического лечения хронической боли. Начинать лечение следует с использования вначале неопиоидных анальгетиков при умеренной боли с последующим при прогрессии боли слабых опиатов и, наконец, сильных опиоидных средств при сильной боли (Mary Beth Babos et al (2013).

На основании большого личного опыта Н.А.Осипова с соавт. (1998) предлагают схему фармакотерапии хронического болевого синдрома у онкологических больных в зависимости от его интенсивности (рис. 25, 26).

Осипова Н.А. с соавт. (1998) считают, что воздействие на механизмы неопиоидных центральных и периферических нейромедиаторных систем приводит к более полноценному обезболиванию, чем первичное использование больших доз опиатов. Для этой цели в клинических условиях используются агонисты (α_2 -адренорецепторов, ГАМК-позитивные факторы, антагонисты кальция, брадикинина, простагландинов и их комбинации).

Альфа – 2 адренорецепторы обнаруживаются во II,III пластинках спинного мозга (субстанция желатиноза), головном мозге. Введение альфа-2 адренергических агонистов подавляет соматическую боль. Однако такие побочные эффекты как седация и подавление симпатической системы ограничивает их применение.

Опиоиды (морфин, фентанил) взаимодействуют с рецепторами мю, дельта, каппа, находящимися в головном, спинном мозге и периферических тканях, модулируя передачу ноцицептивных сигналов (Jean-Louis Vinsent, 2011).

Поэтому лечение хронического болевого синдрома и рекомендуется начинать с использования в первую очередь инактиваторов аллогенов и ненаркотических анальгетиков.

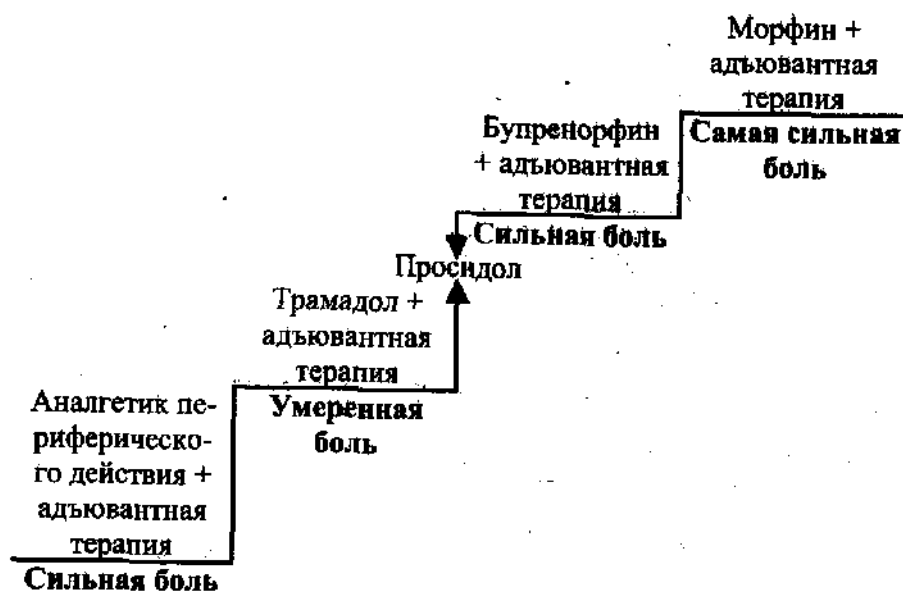


Рис.27. Схема лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных

Самыми физиологическими методами обезболивания являются акупунктура, электропунктура, чрескожная электростимуляция, массаж, физиотерапевтические методы – ультразвук, электрофорез, диодинамические токи.

Следует отметить, что при этом за счет длительного и слабого раздражения низкопороговых рецепторов и проведения импульсов по толстым миелиновым волокнам усиливается образование энкефалинов в желатинозной субстанции спинного мозга и эндорфинов в области центрального серого околосинаптического вещества, ядер шва, зрительного бугра. Возбуждение энкефалинергических нейронов задних рогов спинного мозга вызывает пресинаптическое торможение терминалей первичных афферентов, содержащих субстанцию Р, ингибируя, таким образом, передачу болевых импульсов на сегментарном уровне (Барашков Г.И., 1995). Кроме того, многочисленными исследованиями установлено, что акупунктурное раздражение активирует и все супраспинальные антиноцицептивные механизмы, подавляющие проведение болевой информации на уровне задних рогов спинного мозга. Нельзя не учитывать и возможное значение серотонина, которому принадлежит важная роль в

нисходящих тормозных антиноцицептивных влияниях, ибо при разрушении центрального серого околотоводопроводного вещества, дорсомедиальных ядер таламуса, акупунктура неэффективна. Полагают, что большое ядро шва играет доминирующую роль в формировании акупунктурного обезболивания. Его разрушение, также как и центрального серого околотоводопроводного вещества, практически полностью устраняет обезболивающий эффект акупунктуры (Барашков Г.И., 1995).

При акупунктурной аналгезии у человека обнаружено повышение уровня энкефалинов, серотонина, субстанции P в ликворе и плазме крови, а также повышение содержания серотонина в ядрах шва и спинно-мозговой жидкости (Васильев Ю.Н., 1982; Калюжный Л.В., 1984; Sprott H et al, 1998). Вероятно, за счет образования энкефалинов и серотонина блокируется проведение болевых импульсов, а также снимается длительное возбуждение и напряжение (Мельзак Р., 1981; Калюжный Л.В., 1983, 1984; Андреев Б.В., 1984; Головченко Ю.М., Кулаков А.В., 1986).

По мнению Л.В.Калюжного (1984) и Г.В. Барашкова (1995) акупунктура первично возбуждает нейроны гипоталамуса с выделением опиоидов из дорсомедиального отдела гипоталамуса и центрального серого околотоводопроводного вещества, которые поступают в спинномозговую жидкость и кровь и блокируют проведение болевых импульсов на участках их переключения, начиная от задних рогов спинного мозга и кончая корой больших полушарий.

Таким образом, при акупунктуре и, вероятно, при других, указанных выше физических воздействиях, процесс обезболивания обусловлен опиоид-, серотонин-, серотонинергическими механизмами, а также стимуляцией нисходящих тормозных влияний.

Показано, что при удалении гипофиза акупунктурная аналгезия не развивается (Logenz K., 1985). Эффект акупунктуры устраняется также налоксоном. Известно, что чем длительнее акупунктура, тем более доминирующее значение в аналгезии приобретают серотонинергические механизмы.

По данным Щедренков В.В (1987) и Шток В.Н. (1988) эффективность чрезкожной электрической стимуляции при острой посттравматической и послеоперационной боли, таких болевых синдромов как головная боль, корешковые боли составляет 80%, а при хронической боли положительный эффект отмечен у 25% больных.

В ходе наших исследований (Орлов В.И., Овсянников В.Г., 1983; Орлов В.И., с соавт, 1984; Орлов В.И., 1987) установлено, что у экспериментальных животных и беременных женщин с угрозой выкидыша, раздражение биологической точки ВМ-147 сопровождается улучшением кровообращения в матке. Это проявляется улучшением микроциркуляции и формированием гиперемии матки у крыс, а у женщин – уменьшением или полным исчезновением боли и появлением ощущения комфорта. Вероятно, образование энкефалинов и эндорфинов не только блокирует проведение боли, но и, понижая, возбудимость симпато-адреналовой системы, реализует свои эффекты на уровне микроциркуляции, улучшая кровообращение в органе, и таким образом, нивелируя гипоксию и повреждение клеток матки.

По нашему мнению, обезболивание при акупунктурном электрическом раздражении связано не только с образованием энкефалинов, эндорфинов, серотонина, но и, как следствие, с нормализацией и улучшением кровообращения в органе – источнике боли. По данным В.И. Орлова (1987) применением чрезкожной электростимуляции удается сохранить беременность и добиться рождения здоровых детей у 93,7% женщин с привычным невынашиванием беременности.

Последние исследования механизма действия акупунктуры (Баоуи Хин (2007) подтверждают вовлечение в процесс обезболивания спинного мозга, среднего мозга, гипоталамуса и гипофиза. Установлены особенности анальгетических эффектов низкочастотной интенсивности электроакупунктуры и высокочастотной малой интенсивности электростимуляции. Эффекты низкочастотной интенсивности электростимуляции проявляются выделением на уровне спинного мозга эндорфина и динорфина, а на уровне гипоталамус-гипофиз в спинной

жидкости выделяются бета-эндорфины, которые блокируют формирование боли на большом расстоянии обеспечивая, в том числе, и нисходящие тормозные влияния. Одновременно стимулируется выделение кортикотропина гипофиза и опосредованно глюкокортикоидов, оказывающих ингибиторный эффект на воспалительный процесс. Особенностью такой низкочастотной высокой интенсивности электрической акупунктуры является медленное начало, большая продолжительность и кумулятивный эффект.

Высокочастотная низкой интенсивности электроакупунктура оказывает обезболивающий эффект за счет вовлечения несколько иных механизмов. На уровне задних рогов спинного мозга стимулируется выделение гамма-аминомасляной кислоты. В среднем мозге из ядер шва выделяются серотонин и норадреналин, которые блокируют формирование боли. К особенностям такого вида обезболивания относятся быстрое начало обезболивания, короче его продолжительность и отсутствие кумулятивного эффекта. Автор считает, что такие особенности обезболивания связаны с вовлечением только антиноцицептивных механизмов спинного и среднего мозга, в то время как при низкочастотной высокой интенсивности электроакупунктуре включаются антиноцицептивные механизмы спинного, среднего мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

Таким образом, при рефлекторной аналгезии уменьшение болевого ощущения связано с активацией всех звеньев антиноцицептивной системы включая задние рога спинного мозга, гигантогклеточное ядро, ядра шва, центральное серое околотоводопроводное вещество, гипоталамус и корковые структуры. Это сопровождается вовлечением в процесс обезболивания важнейших гуморальных механизмов опиат-, серотонин- и адренергических на сегментарном и супраспинальном уровнях передачи болевых импульсов,

Снятие боли может осуществляться методом центральной аналгезии, получаемой с помощью электронаркоза. Этот метод широко

используется в хирургии (Кузин М.И. с соавт, 1985), акушерстве и гинекологии (Персианинов Л.С. с соавт,1980), у неврологических больных (Голоченко Ю.М., Кулаков А.В., 1986). Последние авторы считают, что импульсные токи при центральной аналгезии, применяемые при электронаркозе, замедляют проведение нервных импульсов в лобных долях головного мозга, уменьшают активность эмоциогенных зон лимбической системы и гипоталамической области.

При хронических труднопереносимых болях начинают широко использовать электростимуляцию через электроды, вживленные в область центрального серого околоспинального вещества, ядер шва и другие образования мозга с включением серотонинергического механизма аналгезии. Это позволяет пациенту самому воспроизводить аналгезию. При этом используются и самые разнообразные лекарственные средства.

Тепло и холод также обладают анальгетическим эффектом. Под влиянием тепла в болезненной области улучшается кровообращение, обмен веществ, устраняется мышечный спазм. Для этой цели применяется инфракрасное излучение, парафиновые ванны, гидротерапия, ультразвук, диатермия. Последние особенно показаны при болях в мышцах и суставах.

Холод (кусочки льда, хлорэтил, холодное обертывание) показаны при острой боли в результате травмы. При этом уменьшается сосудистая реакция, отек, уменьшается воспаление и образование медиаторов и, как следствие этого, снижается интенсивность боли. Как показывают исследования Н.А. Осиповой с соавт, (1998), физические методы лечения боли, в том числе, хронической, вызывающие стимуляцию различных звеньев антиноцицептивной системы, весьма эффективны и даже позволяют снижать интенсивность хронической боли у онкологических больных, особенно на начальных этапах развития процесса.

Особенности восприятия боли в онтогенезе

Восприятие боли различается у различных индивидуумов и зависит от многих факторов: возраста, воспитания, предшествующего болевого опыта, погодных условий, бессонницы и др.

Новорожденные дети воспринимают боль. Однако вследствие нейрофизиологической и когнитивной незрелости, болевые импульсы передаются преимущественно по С – волокнам, чем по А – дельта, которые остаются неполностью миелинизированными.

Вследствие незрелости структур спинного и головного мозга у новорожденных снижена способность смягчать (модифицировать) болевые импульсы, поэтому они более чувствительны к боли (Seidel H.M. et al., 2011).

У пожилых людей не обнаружены особенности восприятия боли. Можно только отметить более частое развитие хронической боли, связанной с формированием остеопороза, диабетической нейропатии, воспаления суставов.

Половые (гендерные) особенности восприятия боли

Болевой синдром является важной причиной снижения качества жизни. По данным литературы (Крушина О.В., Барулин А.Е, 2011) имеются особенности распространения боли в зависимости от пола. Статистические исследования у больных показывают, что жалобы на боль наиболее часто предъявляют женщины. У них регистрируется боль при мигрени, воспалении тройничного нерва, цистите, височно-челюстных расстройствах, поражении суставов при ревматоидном артрите, фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника (Unrich A.M., 1996; Dao T.T, Le Resche L., 2000; Доскина Е.В., Доскин А.В., 2012). Молодые женщины чаще жалуются на головную боль и мигрень(56,6%), а пожилые на боли в голени (40%).

Особенности боли у женщин зависят от возраста и количества половых гормонов. Более частое возникновение боли у женщин связывают с меньшим у них болевым порогом.

Наибольшее количество пациентов без болевых проявлений характерно для мужчин.

Отмечены количественные и качественные различия анальгезии у мужчин и женщин. У женщин описаны эндогенные специфические анальгетические системы, вызванные беременностью и вагинально-цервикальной стимуляцией. Отмечены более сильная и продолжительная анальгезия у женщин при использовании мю-опиоидных агонистов и каппа – опиоидных анальгетиков.

Хронические воспалительные болевые синдромы регистрируются более часто у женщин по сравнению с мужчинами (Gervin R.D., 2002).

Эпидемиологическое исследование болевых синдромов в шейно-грудном и пояснично-крестцовом отделах в возрасте 35-60 лет показывает достаточно высокий процент больных и составляет 74,4%, причем наблюдается наиболее часто у женщин (Манвелов Л.С. с соавт, 2011). Распространенность хронической боли в спине и шее по данным Е.В. Подчуфаровой и Н.И. Яхно (2011) составляет 56,7%.

Группа исследователей (Melanie Racine et al., 2012) провела анализ 129 научных статей, посвященных гендерному различию механизма восприятия боли. Особое внимание было обращено на анализ механизмов различного восприятия боли мужчинами и женщинами. С этой целью анализировалась роль гормональных факторов, включая стресс, физиологических эндогенных регуляторных механизмов, психологических особенностей, социальных и многих других факторов. Было сделано заключение, что различное восприятие здоровыми мужчинами и женщинами обусловлено биологическими, психологическими и социальными факторами.

Оценка боли

Для оценки боли у больного, в т.ч. с хроническим болевым синдромом, врач использует, прежде всего, анамнез. Больной описывает субъективную характеристику боли (ее локализацию, характер, интенсивность, периодичность, время ее проявления, длительность и

т.д.). Одновременно с этим врач объективно регистрирует клинические проявления боли. Например, наличие бледности кожных покровов, изменение температуры тела, частоты пульса и дыхания, походку, возможные эмоциональные проявления - стон, крик, депрессию, агрессивность, апатию, бессонницу, страх, повышенную тревожность.

Чаще всего методы определения интенсивности боли касаются поверхностной и глубокой, но не висцеральной (например, сердечной, желудочной, кишечной, почечной).

Оценка боли с точки зрения интенсивности позволяет выделять слабую, умеренную и сильную боль. Возможно использование специальной шкалы категорий интенсивности: 1 - нет боли, 2 - чуть ощутима, 3 - очень слабая, 4 - слабая, 5 - умеренная, 6 - сильная, 7 - интенсивная, 8 - очень сильная, 9 - жестокая, 10 - невыносимая.

Особенно широкое распространение приобрел «МакГилловский опросник боли» (MPQ), позволивший сделать важное заключение, что каждая боль в клинике характеризуется свойственным только ей набором дескрипторов (описательных признаков).

По мнению Д.Г.Беляева (1986), для оценки висцеральной боли чаще всего используется баллонный метод. Помещая баллон в полый орган (кишечник, пузырь) и раздувая его, можно моделировать боль и давать ей оценку.

Вследствие различия порога болевой чувствительности, а также отсутствия методов объективного исследования, клиническая оценка боли, несмотря на ее исключительную важность, весьма затруднительна. Обычно при оценке боли используют субъективные, объективные и поведенческие показатели. Боль может быть охарактеризована самим больным. Субъективные показатели представляют собой оценку, которую дает сам больной, характеризуя интенсивность боли, ее продолжительность, время появления, зависимость от климатических и других условий. Объективные показатели регистрирует врач или исследователь. Он наблюдает побледнение, расширение зрачка, изменение артериального давления, частоты пульса и дыхания, секреции гормонов (катехоламинов,

глюкокортикоидов), уровня моноаминов, изменение электрокардиограммы и энцефалограммы и др.

К поведенческим показателям боли относят одергивание, крик, стон, убежание, изменение осанки тела, походки, агрессию.

Все вышеназванные показатели боли будут зависеть от ее интенсивности. При болях средней интенсивности вегетативные и поведенческие реакции могут и не обнаруживаться (Куршев В. А., 1984).

А.К. Сангайло (1964) предложил метод сенсометрии, с помощью которого определяется порог тактильных ощущений, порог боли, порог переносимости боли, что позволяет давать характеристику соматосенсорного и психо-эмоционального статуса больного; причем, оценка последнего производится по диапазону, а не по порогу болевой чувствительности.

И.А. Шугайлов (1985) предлагает проводить количественную оценку болевой реакции путем подачи на исследуемые ткани импульсного напряжения с плавно увеличивающейся амплитудой и одновременной регистрацией силы тока, вегетативных реакций и ощущений у испытуемого. При этом определяется порог болевого ощущения, болевой толерантности реагирования, диапазон болевой чувствительности.

В настоящее время используются тензоалгометры, позволяющие количественно определить изменение порога боли (Василенко А.М. с соавт., 1998; Герасимов А.А., 2000).

Кроме этого, применяют и алгозиметр, который измеряет электрический потенциал кожи. Электрод плотно прижимают на 3 сек к коже в области боли и в симметричном участке противоположной конечности. Электрические потенциалы, идущие с поверхности кожи, усиливаются и регистрируются на шкале прибора. По полученным показателям определяют коэффициент ассиметрии, который является критерием боли, например, при остеопорозе.

В.А.Куршев с соавт. (1984) считают целесообразным проводить комплексную оценку боли по четырехмерной шкале тестов-баллов:

объективные тесты, субъективно-объективные, объективные данные и социально-бытовой статус.

В клинике используется простой метод оценки боли по трем степеням - легкая (1 балл), средняя (2 балла), сильная (3 балла).

В связи с тем, что для хронической боли характерна депрессия, широкое распространение для выявления таких больных получил специальный опросник, названный «Шкалой депрессии Бека».

Кроме того, используется Минесотский многофакторный личностный опросник, содержащий 566 вопросов, требующих краткого ответа - «да» или «нет». Он позволяет выявить роль психологических факторов в происхождении боли.

В оценке интенсивности хронического болевого синдрома в клинике используется пятибалльная словесная (вербальная) оценка боли: 0 баллов - нет боли; 1 балл - слабая боль; 2 балла - (умеренная боль; 3 балла - сильная боль; 4 балла - самая сильная боль.

У экспериментальных животных оценку боли осуществляют по порогам вокализации (крика) в ответ на электростимуляцию корня хвоста крысы (Кассиль Г.Н., 1969; Андреев Б.А., 1984) по латентному периоду одергивания хвоста при термическом воздействии. В зарубежной литературе эти тесты оценки боли называются «tail-flick» - одергивание, легкий удар хвостом и «hot-plate» — горячая пластинка.

Кроме этого, в эксперименте интенсивность нейропатической боли (сдавление и раздражение седалищного нерва) в баллах оценивают по появлению признаков аутономии денервированной конечности: 1 балл - повреждение 1 когтя; 2, 3, 4 и 5 баллов - повреждение 2, 3, 4 и 5 когтей соответственно; 6 баллов - нарушение 1 фаланги; 7, 8, 9, 10 баллов - повреждение 2, 3, 4 и 5 пальцев соответственно; при распространении аутономии до плюсневых костей и выше - 11 баллов (Крыжановский Г.Н. с соавт., 1994; Данилова Е.А. с соавт., 1999).

В клинической практике необходимо знать степень уменьшения боли после приема лекарств, поэтому очень важны критерии болеутоления. В.И.Жоров (1984) предлагает использовать субъективные и объективные данные:

а) субъективные ощущения больных в баллах (по Гологорскому):

1 балл - наличие боли в состоянии покоя;

2 балла - боль в состоянии покоя отсутствует, но сохраняется при углубленном дыхании и кашле;

3 балла - больной может глубоко дышать и кашлять.

При 2-3 баллах больной находится в дремотном состоянии.

б) объективные - учитываются изменения системного артериального давления, частота пульса, кислотно-основное равновесие крови, энцефалограммы и концентрация анальгетиков в крови.

При оценке боли, особенно хронической, важен анализ качества жизни такого больного. В Московском онкологическом институте им. П.А.Герцена используется шкала физической активности инкурабельного больного (Осипова Н.А. с соавт., 1998):

1 балл - нормальная физическая активность;

2 балла - физическая активность снижена, больной способен самостоятельно посещать врача;

3 балла - физическая активность умеренно снижена (постельный режим менее 50 % дневного времени);

4 балла - физическая активность значительно снижена (постельный режим более 50 % дневного времени);

5 баллов - минимальная физическая активность (полный постельный режим).

Биологическое значение боли

Биологическое значение боли неоднозначно. Если рассматривать ее с эволюционных позиций, то боль выполняет роль сигнала об угрозе или о возникшем повреждении тканей, хотя, как известно, ряд заболеваний вначале может протекать бессимптомно (опухоль, кариес, парадонтоз, поражение печени, почек, сердца, мозга и др.). Боль также свидетельствует о нарушении гомеостаза организма. Боль, являясь сигналом опасности, заставляет больного обратиться к врачу и нередко служит важным признаком постановки диагноза.

Защитное значение боли определяли еще древние греки, называя ее «сторожевым псом здоровья». Ярким доказательством этого является

отсутствие боли при ряде злокачественных опухолей, в результате чего больной нередко обращается к врачу с обширным процессом, когда радикальное лечение практически невозможно.

Боль обычно характеризуется эмоциональным компонентом, с помощью которого формируется аффективная (эмоциональная) реакция организма в виде нападения или бегства, крика и др. В то же самое время возникновение боли является важным моментом исключения повреждения в организме за счет организации защитных процессов организма - изменений нервной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, антиноцицептивной систем, метаболизма, иммунитета, фагоцитоза и т.д. (Дуринян Р.А, 1981; Углов Ф.Г., Копылов В.А., 1985).

Таким образом, боль сигнализирует, с одной стороны, о наличии повреждения, а с другой стороны, о включении защитных и репаративных процессов, являющихся основой для ее нивелирования и исчезновения. По мнению Ф.Г.Углова и В.А.Копылова (1985), пока патогенное воздействие или патологический процесс ограничены, нервная, эндокринная, антиноцицептивная системы обеспечивают адаптацию, и болевое ощущение не возникает. Но как только воздействие на организм превышает определенный предел (а этим пределом, вероятно, является повреждение тканей), возникает боль, что является сигналом для мобилизации нервных, эндокринных, сердечно-сосудистых, метаболических, антиноцицептивных механизмов. По мнению Ю.Д.Игнатова (1982), сердечно-сосудистые реакции при боли направлены на увеличение нутритивных потребностей скелетной мускулатуры.

Учитывая вышеизложенное, Ф.Г.Углов и В.А.Копылов (1985) предлагают использовать боль в качестве лечебного фактора, который «мобилизует функциональные способности органов и их защитные механизмы». Тем более, что в последнее время доказана первостепенная роль в защитных реакциях организма опиоидных пептидов, которые, по данным А.А.Зозули с соавт. (1988), оказывают выраженный стимулирующий эффект на такие показатели

гуморального и клеточного иммунитета, как антителообразование, миграционная способность лейкоцитов.

Ю.П.Лиманский (1986) рассматривает боль как трехпрограммную реакцию организма, сформированную в ходе эволюционного развития.

Первая программа, по его мнению, включается при кратковременном возбуждении ноцицепторов и быстро проводящей А-дельта афферентной системы, в результате чего формируются сравнительно простые защитные рефлексы. Именно в связи с этим боль рассматривается как предупреждающий фактор. Действительно, Р.Мельзак (1981) в книге «Загадка боли» приводит яркие примеры, когда врожденная нечувствительность к боли делает организм нежизнеспособным из-за отсутствия формирования рефлекторных защитных реакций.

Вторая программа включается при непродолжительном возбуждении А-дельта и С-волокон, что сопровождается активацией вегетативных функций (сердце, дыхание, кровообращение) и аффективно-мотивационными компонентами общей защитной реакции с изменением поведения, соматическими, висцеральными, сомато-висцеральными и висцеро-висцеральными реакциями, возбуждением локальных и общих аналитических систем.

Третья программа реакции на боль включается при длительном раздражении ноцицепторов с активацией анальгетических систем, обеспечивающих уменьшение подвижности и активацию механизмов заживления поврежденного участка. Если острая боль является для организма сигналом опасности, то хроническая, выступая в качестве сильного стрессорного фактора, оказывает пагубное воздействие на больного, его семью, окружающих (Петровский Б.В. с соавт., 1980).

Когда организм получил сигнал опасности и произошло уже разрушение ткани, а ноцицептивный раздражитель продолжает действовать, то вслед за эпикритической быстро локализованной болью в связи с продолжающимся поступлением импульсов и образованием медиаторов боли, возникает протопатическая боль.

Хроническая боль характеризуется дезорганизацией функционирования регуляторных механизмов. Боль, сигнализируя о неблагополучии в организме, становится ненужной и опасной, т.к. при любом сильном стрессе нарушается нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая системы, иммунитет, развивается шок, расстраивается психика (Дуринян Р.А., 1981).

При хронической боли гемодинамические сдвиги утрачивают адаптивный характер (как это имеет место при острой боли) и «приобретают значение самостоятельных патогенетических причин для развития патологического процесса» (Игнатов Ю.Д., 1982).

При хронической боли больной все внимание, все свои помыслы сосредотачивает на боли, уходит в себя, резко ограничивает свои интересы, изменяет поведение. Человек перестает получать удовольствие от жизни, становится психически неполноценным. Поэтому самая главная задача врача заключается в том, чтобы уменьшить или полностью снять болевое ощущение у человека, облегчить таким образом его страдания.

Различия проявлений острой и хронической боли можно было бы свести к следующим основным положениям (Овсянников В.Г., 1990):

1. При хронической боли автономные рефлекторные реакции постепенно уменьшаются и, в конечном счете, исчезают, а преобладают вегетативные расстройства.
2. При хронической боли, как правило, не бывает самопроизвольного купирования боли; для ее нивелирования требуется вмешательство врача.
3. Если острая боль выполняет важнейшую защитную функцию, то хроническая вызывает более сложные и длительные расстройства в организме и приводит, по мнению J. Bonica (1985), «к прогрессивному изнашиванию, вызванному нарушением сна и аппетита, снижением физической активности, часто избыточным лечением, что способствует общему утомлению и слабости».
4. Кроме страха, характерного как для острой, так и хронической боли, для последней свойственны также депрессия, гипохондрия,

безнадежность, отчаяние, устранение больных от социально-полезной деятельности, а в тяжелых случаях появляются у них суицидальные идеи и даже попытки их реализации.

5. Проблема хронической боли является для общества одной из самых дорогостоящих (Bonica J., 1985).

Глава 4. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ БОЛЬ

Висцеральная боль возникает при патологических изменениях во внутренних органах – печени, почках, сердце, органах желудочно-кишечного тракта, матки, предстательной железе. По мнению ряда авторов (Франкштейн С.И., Сергеева Л.Н., 1985; Шульпекова Ю., Ивашкин В., 2008; McMahon S.B. et al, 1995; Cervero F., 2000, Teofilo Lee Chiong et al, 2010) для висцеральной боли характерны следующие особенности:

1. Повреждение органов, например, разрез, ожог, разможжение, не всегда сопровождается формированием висцеральной боли, как и при злокачественных опухолях с разрушением структуры органа, например легких, почек, мозга. Известно, что в паренхиме почек, печени, селезенки не обнаружены болевые рецепторы, но они имеются в капсуле и серозном покрове. Количество болевых рецепторов во внутренних органах значительно меньше по сравнению с кожей. Внутренние органы, особенно полые мышечные, весьма чувствительны к растяжению, обусловленному воспалением, закупоркой камнем, опухолью, скоплением газа, жидкости.

2. Сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов рассматривается как важный этиологический и патогенетический фактор висцеральной боли (спазм гладкой мускулатуры пищевода, желудка, кишечника, желчных протоков).

3. Нарушение кровообращения (ишемия, венозная гиперемия, тромбоз, эмболия, развитие воспаления) обуславливают повреждение клеточных элементов, явления отечности и растяжение капсул и серозных оболочек. По мнению Ю.Шульпековой, В.Ивашкина (2008), в возникновении висцеральной боли важная роль принадлежит раздражению рецепторов артерий, находящихся в наружной и средней их оболочке.

4. Механическое сдавление внутренних органов вызывает формирование висцеральной боли не только вследствие механического раздражения болевых рецепторов, но и в результате нарушения кровообращения.

5. Висцеральная боль диффузная и плохо локализуемая. Известно, что висцеральные афферентные пути проходят по блуждающему нерву в ствол мозга к ядру tractus solitaries, а по симпатическим (висцеральным) и парасимпатическим (тазовым) в задние рога спинного мозга (Jones E., Tracey I., 2009). Большинство болевых (ноцицептивных) сигналов передается по симпатическим нервам (Stulrajter V. et al, 1978). Немиелинизированные (С-волокна) составляют наибольшую группу афферентных висцеральных нервов. Соотношение в них немиелинизированных С-волокон к миелинизированным А-дельта волокнам равно 10 к 1. Такое соотношение найдено в блуждающем нерве (Cervero F., 1985). Именно протопатическая болевая чувствительность и опосредуется по медленно проводящим немиелинизированным С-волоконкам. С этой особенностью, а также с отсутствием или малым количеством ноцицепторов связывают формирование плохо локализованной висцеральной боли (Франкштейн С.И., Сергеева Л.Н., 1985).

6. Висцеральная боль, особенно при патологии желудочно-кишечного тракта, нередко носит симметричный характер, что, по мнению Ю.Шульпековой, В.Ивашкина (2008), обусловлено двусторонней чувствительной иннервацией.

7. Нередко висцеральная боль отраженная, то есть проецируется на поверхности тела, возникает при поражении всех внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, желчных и мочевыводящих путей, женских репродуктивных органов, сердца) и сопровождается двигательными и автономными рефлексам. При этом мышечная боль появляется не только при сильном поражении или растяжении, но и при минимальном (Gervin R.D., 2002; Gamberardino M.A. et al, 2004). По данным Ю. Шульпековой, В. Ивашкина (2008), при патологии нижнего отдела пищевода, желудка,

двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки, почечных лоханок боль проецируется в верхнем отделе брюшной полости, преимущественно в надчревной области. При патологии поджелудочной железы, тонкой и слепой кишки, аппендикса боль ощущается в околопупочной области. При патологии сигмовидной кишки, органов малого таза боль ощущается в надлобковой области. К важным особенностям отраженной боли относят формирование гипералгезии в участке отражения боли, как в коже, так и в мышцах, иногда достаточно долгий период (нередко часами).

8. Висцеральная боль обычно сопровождается выраженными вегетативными расстройствами (бледность кожных покровов, изменение пульса, артериального давления, частоты дыхания, обильное потоотделение, тошнота, рвота). При висцеральной боли ограничивается двигательная активность и больной занимает вынужденное положение тела.

9. Отмечают половые различия восприятия висцеральной боли. По данным R.D.Gerwin (2002) хроническая висцеральная боль регистрируется у женщин чаще, чем у мужчин, что связывают с влиянием гормональных факторов, таких как эстрогены, прогестерон и тестостерон на функции органов, а также социальных и психологических факторов. У женщин более часто наблюдается головная боль (мигрень), болевой синдром в спине, болевой синдром при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника, интерстициальном цистите.

10. Имеются особенности лечения висцеральной боли. Например, по данным К.А.Согомонян с соавт (2000) такой препарат как стодол эффективен при лечении соматической боли, а при висцеральной боли его эффекты недостаточны и требуют дополнительного использования нестероидных противовоспалительных средств и атрактантов.

Болевые рецепторы внутренних органов

Болевые рецепторы отсутствуют в паренхиме печени, почек, селезенке, но имеются в капсулах, серозном покрове, в наружной и

средней оболочках артерий. По мнению F.Cervero (1985), повреждение и возможность повреждения не всегда вызывают формирования висцеральной боли, и поэтому достаточно сложно отличить болевое и неболевое воздействие на внутренние органы. Висцеральные первичные афференты достаточно богаты субстанцией Р (Cervero F., 1985; Lawson Perry, 1998).

Париетальная брюшина, плевра, перикард, капсулы ретроперитонеальных органов имеют не только С-терминали но и А-дельта рецепторы, и поэтому при их раздражении формируется четкая, локализованная, первичная соматическая боль.

В разных органах описаны различные болевые рецепторы (Cervero F., 2012). В сердце имеется группа рецепторов, связанных с немиелинизированными афферентными волокнами, имеющими специфическую чувствительность к химическим веществам, высвобождаемым при ишемии миокарда. Такие рецепторы возбуждаются только при болевых воздействиях и не реагируют на неболевые. В слизистой легких и дыхательных путях имеются рецепторы, которые реагируют в виде жгучей боли при ингаляции химических раздражающих веществ. В легких также обнаружены специальные «J-рецепторы», вовлекаемые в формирование боли при легочном отеке и эмболии. В альвеолах легких болевые рецепторы отсутствуют и они не чувствительны к болевым воздействиям. В дыхательных путях (бронхи, трахея) имеются болевые рецепторы, также как и в плевре и поэтому они чувствительны к болевым воздействиям. В паренхиме печени болевые рецепторы отсутствуют, поэтому она нечувствительна к повреждению, а, следовательно, болевые ощущения не формируются.

Достаточно много болевых рецепторов в капсуле и желчных путях. Боль формируется не только на повреждение, но и, особенно на их растяжение. Париетальная брюшина, также как и перикард, имеет достаточно много рецепторов и поэтому их повреждение сопровождается болью. Особенностью париетальной боли от брюшины, перикарда, плевры является ее локализованный характер в

отличие от висцеральной боли, которая, как правило, нелокализованная. По мнению J.E. Hall (2011) это обусловлено различием проведения болевых импульсов в ЦНС. Болевые импульсы от брюшины, плевры и перикарда поступают в спинной мозг по спинальным нервам, в то время как от внутренних органов по висцеральным путям с вовлечением автономных нервных связей. Поэтому для истинной висцеральной боли характерно формирование отраженной трудно локализуемой боли. Больной отмечает формирование такой боли в определенном дерматомальном сегменте, из которого сформировался орган в ходе эмбриогенеза. Например, сердце формируется из грудного и шейного отделов эмбриона, и болевые волокна идут в составе симпатических нервов и поступают в спинной мозг с 3 шейного по 5 грудной сегмент. В эти же сегменты спинного мозга поступают и соматосенсорные афферентные нервы от груди, шеи и левой руки. Именно в этих отделах тела и формируется отраженная боль (Hall J.E., 2011). Боль от внутренних органов часто формируется в двух поверхностных участках тела: в месте отражения и в участке вовлечения париетально брюшины, поскольку передача осуществляется по двум путям: по висцеральным путям и прямому париетальному пути.

В полых внутренних органах рецепторы, локализованные в мышечной стенке, реагируют на растяжение, изометрическое сокращение, и их возбуждение может вызывать боль при достижении определенной интенсивности этих воздействий, а также при ишемии и введении брадикинина и калия. В желчных путях такого животного, как хорек, обнаружена популяция рецепторов, которые активируются только при максимальном болевом растяжении желчных путей, при неболевом растяжении они не возбуждаются. Висцеральные рецепторы желудочно-кишечного тракта – полимодальные и реагируют на механическое, химическое и температурное воздействие.

Во всех внутренних органах, и в коже (Кукушкин М.Л. с соавт, 2011), обнаружены и так называемые «молчаливые или спящие»

ноцицепторы, не реагирующие на механическое, температурное и химическое воздействие. Однако, при воспалении внутренних органов такие рецепторы возбуждаются, например, при растяжении мочевого пузыря или прямой кишки (McMahon S.B. et al, 1995, 1998; Gebhart G.F., 2000). В экспериментах на животных была доказана важность вовлечения механически нечувствительных рецепторов в формирование боли при воспалении, что, по мнению выше указанных авторов, свидетельствует и о количественном, и о качественном отличии афферентной информации, формирующей боль от нормального органа и при его воспалении. Так, при растяжении мочевого пузыря (50 мм рт. ст.) регистрируется 4500 имп/сек, из которых только 5% проходят по тонким безмиелиновым волокнам. При воспалении количество потенциалов действия удваивается, и проходят они преимущественно по тонким безмиелиновым волокнам. По данным G.F. Gebhart (2000), все висцеральные афферентные аксоны представлены тонкими А-дельта миелинизированными и немиелинизированными (С-афференты) волокнами. Полые внутренние органы иннервируются двумя популяциями механочувствительных афферентных волокон. Большая группа (70-80%) имеют низкий порог чувствительности на растяжение, меньшая группа (20-30% афферентов) имеют высокий порог чувствительности (больше 30 мм. рт. ст). При воспалении полых внутренних органов (синдром раздраженного кишечника) чувствительность висцеральных афферентов значительно увеличивается в ответ на меньшее механическое растяжение. Это свидетельствует о формировании гипералгезии при развитии воспаления в органах желудочно-кишечного тракта.

Действие алгогенов на периферические ноцицепторы (Кукушкин М.Л. с соавт, 2011) реализуется путем взаимодействия с их мембранными рецепторами, которые в настоящее время обнаружены к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, капсаицину, гистамину, иону водорода. Ноцицептивный фактор способствует высвобождению и накоплению ряда медиаторов

воспаления, таких как калий, водород, аденозин, серотонин, брадикинин, простагландины, ФНО-альфа, которые могут вызывать периферическую сенситизацию болевых афферентных волокон, не возбужденных (спящих) ноцицепторов, что приводит к снижению болевого порога и, следовательно, к повышению чувствительности. Это явление получило название – первичная гипералгезия (Knowles С.Н., Aziz Q., 2008; Farmer A.D., Aziz Q., 2009; Lai J. et al, 2006). Важное значение в формировании первичной гипералгезии особенно при воспалении придают периферическому медиатору – фактору роста нерва. Он регулирует экспрессию другого нейротрофина – нейротрофического фактора мозгового происхождения (Brain-derived neurotrophic factor), который действует как центральный модулятор боли (Pezet S., McMahon S.B., 2006). Кроме того в этот процесс формирования висцеральной гиперчувствительности вовлечены также транзитный рецепторный потенциал ванилоидных рецепторов 1 и 4, протеазой активированные рецепторы 4-2, оксид азота, натриевые каналы (voltage-gate sodium channels).

В основе передачи болевого импульса от ноцицепторов в ЦНС лежит деполяризация с формированием потенциала действия, и в этом процессе важная роль принадлежит ионным каналам. Выяснение их роли важно с точки зрения лечения боли путем действия на них фармакологических средств. В обстоятельных статьях зарубежных авторов (McCleskey E.W, 1999; Waxman S.G. et al, 1999; Lai J. et al, 2006) проанализирована роль различных ионных каналов в формировании боли и гипералгезии. Ванилоновые рецепторы (VR-1) – рассматриваются как температурно-чувствительный ионный канал для формирования боли при действии температуры. Чувствительные нейроны имеют АТФ-воротный ионный канал. Ионные каналы, открываемые при действии АТФ, обозначаются как P2X-рецепторы. При повреждении клеток АТФ высвобождается и содействует формированию боли, а аденозин подавляет синаптическую передачу в спинном мозге. Таким образом, АТФ открывает пресинаптические ионные каналы, а аденозин их

ингибирует. Чувствительные к кислоте ионные каналы ноцицепторов активируются, если рН изменяется в пределах от 7,4 до 7,0.

Важная роль в возникновении, проведении и модуляции боли принадлежит натриевым каналам. В зависимости от чувствительности натриевых каналов к тетрадоксину (ТТХ) выделяют чувствительные (ТТХ-S) и нечувствительные (ТТХ-R) натриевые каналы. Повышение чувствительности к боли связывают с увеличением чувствительных каналов, а также с вовлечением в процесс так называемых «спящих» натриевых каналов (Waxman S.G. et al, 1999). Одновременно показано, что медиаторы воспаления, за исключением брадикинина, оказывают модулирующее влияние на рецепторы, резистентные к тетрадоксину. Ингибиторы натриевых каналов ослабляют интенсивность боли (Lai Jo-Sephine et al, 2004).

Таким образом, как специфические болевые, так и неспецифические рецепторы принимают участие в формировании висцеральной боли, хотя их точная функциональная роль окончательно не уточнена.

Висцеральные афферентные болевые пути проходят в составе вегетативных нервов (по блуждающему нерву в ствол мозга к ядру tractus solitaries, а по симпатическим (висцеральным) и по парасимпатическим (тазовым) в задние рога спинного мозга (рис. 28). Большинство болевых импульсов проводится по симпатическим нервам (Gebhart G.F., 2000).

Нейротрансмиттеры спинного мозга

Большинство клеток задних рогов спинного мозга получают импульсы от внутренних органов, рецепторов кожи и глубоких тканей (висцеросоматических нейронов). Висцеросоматическая конвергенция – это особенность в формировании висцеральной боли, с чем во многом связано и формирование отраженной боли (Cervegо F., 1983; Foreman R.D. et al, 1984). В спинном мозге висцеральные афферентные волокна поступают в I и V пластины задних рогов

спинного мозга (Craig A.D., 2003). Высказывается предположение, что нейроны студенистого вещества обеспечивают интеграцию чувствительных сигналов кожи, а не передачу всех сигналов чувствительности (Cervero F., 1985).

В спинном мозге глутамат, являясь главным трансммиттером и воздействуя на NMDA(n-метил-D-аспартат) - рецепторы, способствует гипералгезии и формированию устойчивой боли. Важная роль принадлежит также субстанции P, кальцитонин-ген связанному пептиду (кокальцигенин), серотонину, норадреналину, опиатам и нейрокинин-1 рецепторам (Кукушкин М.Л. с соавт, 2011; Cervero F., 2000; Camilleri M. et al, 2001). По данным Catherine E. Urch (2010), болевой импульс, поступающий в задние рога спинного мозга вызывает деполяризацию, сопровождающуюся поступлением в клетки ионов натрия и кальция с высвобождением возбуждающих нейротрансммиттеров – глутамата, субстанции P или ингибиторных - энкефалины, ГАМК. Они действуют пре или постсинаптически.

Интернейроны, способствуют передачи импульсов в ЦНС и модуляции боли на уровне задних рогов спинного мозга не только локально, но и за счет нисходящих ингибиторных влияний норадренергических и серотонинергических.

Исследования на экспериментальных животных и у людей с раковым поражением внутренних органов с использованием общих анестетиков позволяют предположить, что эффект анестетиков связан с влиянием на NK-1, глутаматные, AMPA (амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) рецепторы, а также CaM-киназу, протеинкиназу C и MAP-киназу в задних столбах спинного мозга, которые и содействуют нейротрансмиссии висцеральной боли. По мнению А.Н.Барина (2010), формирование защитных реакций, например одергивание, реализуется через глутамат опосредованное возбуждение AMPA-рецепторов, в то время как возбуждение NMDA-рецепторов обеспечивает развитие сенситизации. Полагают (Ji R.R., Befort K. et al, 2002; Yun Wang et al, 2008), что возбуждение ноцицептивных рецепторов сопровождается входом кальция в

ноцицептивные нейроны. Это вызывает активацию многих внутриклеточных белковых киназ, регулирующих фосфорилирование глутаматных рецепторов в постсинаптических нейронах задних столбов спинного мозга и через медиацию ряда транскрипционных факторов увеличивает экспрессию NK-1 рецепторов, что и приводит к повышению чувствительности задних столбов спинного мозга. Указывают и на другой, не менее важный, эффект активации внутриклеточных белковых киназ – это долговременное потенцирование активности спинальных ноцицептивных нейронов.

Сенситизация при формировании висцеральной боли

Выделяют периферическую и центральную сенситизацию. Повышение чувствительности внутренних органов к боли связывают с накоплением при ишемии и воспалении ионов калия, кининов, гистамина, серотонина, простагландина E₂, фактора роста нервов, которые могут вызвать дополнительное повреждение ткани и биохимическую инициацию висцеральной гипералгезии. В последнее время показано (Binshtok Alexander M. et al, 2008), что такой цитокин, как интерлейкин 1-бета, образуемый при воспалении, быстро и прямо возбуждает ноцицепторы, вызывая генерацию потенциала действия, что и способствует формированию периферической гиперчувствительности.

Важное значение в формировании периферической сенсibilизации (гипералгезии) висцеральной боли придает фактору роста нерва. Установлено, что экзогенное введение в мочевой пузырь фактора роста нерва при неболевом и болевом механическом растяжении мочевого пузыря увеличивается количество разрядов по А-дельта и С-волокну (McMahon S.B. et al, 1995). Гипералгезию регистрировали в течение 3 часов, и она была максимальной в конце наблюдения. Авторы полагают, что фактор роста нерва действует прямо на рецепторы первичных афферентов.

Доказана возможность эндогенного образования фактора роста нерва как на периферии, так и в ЦНС, особенно, при формировании

воспаления во внутренних органах (McMahon S.B. et al, 1995; Weskamp G., Otten U., 1987). Авторы предполагают несколько источников образования фактора роста нерва: – макрофаги, тучные клетки, а также Шванновские клетки нервных волокон. Имеются сведения, что глиальные макрофаги и лимфоциты головного мозга образуют также ФНО-альфа, интерлейкин1-бетта и простагландины, которые, по мнению J. Fioramonti, L. Bueno (2012), могут модулировать не только соматическую, но и висцеральную боль, формируя, например, аллодинию при растяжении прямой кишки у крыс. Такая центральная гипералгезия может быть воспроизведена инъекцией в желудочек мозга IL-1 β и ФНО-альфа и исключена введением интрацеребрально их рецепторных антагонистов.

Центральная сенситизация формируется в нейронах задних рогов спинного мозга. Наиболее важными факторами центральной болевой сенсibilизации называют простагландин E₂, NMDA (n-metild-aspartat) рецепторы задних рогов спинного мозга (Grundy D. et al, 2006; Farmer A.D., Aziz Q., 2009). Модуляция активации нейронов заднего рога спинного мозга формируется как результат облегчения или подавления восходящих и нисходящих импульсов (Gerwin R.D., 2002). По мнению А.Н. Баринаова (2010), патофизиологической основой повышения чувствительности (взвинчивания) в задних рогах спинного мозга является возникновение медленных постсинаптических потенциалов, вследствие выделения глутамата, субстанции P, кальцитонин-ген-связанного пептида, которые приводят к возбуждению NMDA рецепторов, открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и длительной деполяризации постсинаптической мембраны нейронов задних рогов спинного мозга. Следствием этого является формирование аллодинии (появление ощущения боли даже на неболевые воздействия).

Важное значение в формировании центральной гипералгезии принадлежит T-кальциевым каналам гиперполяризованных нейронов зрительного бугра, способных генерировать вспышку потенциалов действия. В опытах на мышах было показано, что при висцеральной

боли, воспроизводимой введением уксусной кислоты интраперитонеально, происходит активация T-кальциевых каналов вентропостеролатеральных нейронов зрительного бугра с формированием вспышки (взрыва) потенциалов действия. У мышей с дефицитом T-кальциевых каналов в зрительном бугре регистрируются только отдельные потенциалы, а не их вспышка (Daesoo Kim et al, 2003).

В формировании центральной гипералгезии важное значение придается активации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, особенно при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (Farmer A.D., Aziz Q., 2009; La J.H. et al, 2008). Установлено, в частности, у добровольцев, что кортикотропин гипофиза вызывает гиперчувствительность прямой кишки в ответ на повторное колоректальное растяжение. Экспериментальные исследования показали важную роль повышения уровня кортикостерона в миндалевидном ядре мозга в формировании гипералгезии при колоректальном болевом растяжении у самок крыс (Gustafsson J.K., Greenwood-VanMeerveld Beverley, 2011). Авторы исследовали изменение болевой чувствительности в зависимости от фазы эстрального цикла у самок крыс. Показано, что пик гормона в плазме крови регистрируется в фазе проэструс, а самый низкий его уровень наблюдается в фазе эструс. Циклирующие самки крыс более чувствительны к боли, вызванной колоректальным растяжением в фазе проэструс по сравнению с фазами мета- или эструс. Анализ клинического материала показывает, что здоровые женщины более чувствительны к боли в лютеиновую фазу, по сравнению с фолликулярной фазой (Tassorelli C. et al, 2002).

Конвергенция висцеро-соматических и висцеро-висцеральных сенсорных путей на уровне спинного мозга содействует не только проявлениям острой и хронической висцеральной боли, но и формированию ее отражения на участках тела. Установлено, что при воспалении повышается чувствительность на механическую и температурную стимуляцию. При цистите повышается

чувствительность прямой кишки при ее растяжении, что свидетельствует о наличии висцеро-висцеральной конвергенции на уровне спинного мозга. Целый ряд авторов (Glamberardino M.A., 1999; Mendel L.M., 1999; Jaggar S.J. et al, 1999; Bielefeldt K. et al., 2005) отмечали повышение болевой чувствительности при воспалении. Эти наблюдения дают возможность понять, почему при воспалении одного внутреннего органа (например, кишечника), боль может ощущаться и в других внутренних органах, и одновременно формируется повышение чувствительности в соматических афферентных путях, приводящее к формированию отраженной боли. При этом в формировании гиперчувствительности важную роль играет экспрессия фактора роста нерва (NGF). Эти экспериментальные исследования находят подтверждение и у человека (T.J.Ness et al, 1990). У здоровых добровольцев болевое растяжение прямой кишки повышает чувствительность в области отраженной боли. Также повышается чувствительность при аппендиците в зоне отражения.

В статье S.B. McMahon et al (1995) приводятся несколько теорий, объясняющих формирование отраженной боли. В основе первой теории лежит аксон-рефлекс, поскольку считается, что первичные чувствительные нейроны имеют широко разветвленные аксоны, которые иннервируют как соматические, так и висцеральные мишени, что объясняет сегментарную природу отраженной боли. Согласно второй теории висцеральные и соматические нейроны конвергируют с общими спинальными нейронами. Все спинальные нейроны получают информацию от висцеральных органов и соматических структур, включая кожу, мышцы, суставы. Такая конвергенция висцеро-соматической и висцеро-висцеральной информации рассматривается как основа отраженной висцеральной боли (Lee-Chiong T. et al., 2009).

Вариантом этой теории является конвергентно-облегчающая теория, согласно которой информация поступает в спинной мозг и создает «фокус возбуждения», а импульсы от определенного

соматического сегмента формируют отраженную боль. Эта теория объясняет гипералгезию в участке отраженной боли. Сейчас эта теория «отраженного фокуса» возникла в виде так называемой центральной сенситизации.

Роль структур головного мозга в формировании висцеральной боли

Очень важно знать в какие структуры головного мозга поступают болевые импульсы от внутренних органов. В последнее десятилетие благодаря неинвазивным методам исследования, таким как позитронная эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), магнитоэнцефалография (MEG), получены новые данные о вовлечении разных структур ЦНС у человека в обработку болевого сигнала и формирование соматической и висцеральной боли (Ladabaum U. et al., 2000; Johnes E., Tracey I., 2009; Hall G.V.C. et al., 2010). Так, исследование проекции висцеральных болевых импульсов в центральной нервной системе с помощью функционального магнитного резонанса показало, что при растяжении сигмовидной кишки и синдроме раздраженного кишечника наличие болевого представительства обнаружено не только в субкортикальных структурах, но и в аффективно-эмоциональных структурах перцепции, таких как лимбическая система, центральное серое вещество около водопровода (ЦСОВ), зрительный бугор, передний отдел поясной извилины (anterior cingulate cortex), островок (insula), кора лобной доли (ventral medial prefrontal regions), миндалевидное ядро и ствол мозга (рис.28). Вовлечение ЦСОВ (periaqueductal grey substance) свидетельствует об участии антиноцицептивных структур в формировании висцеральной боли.

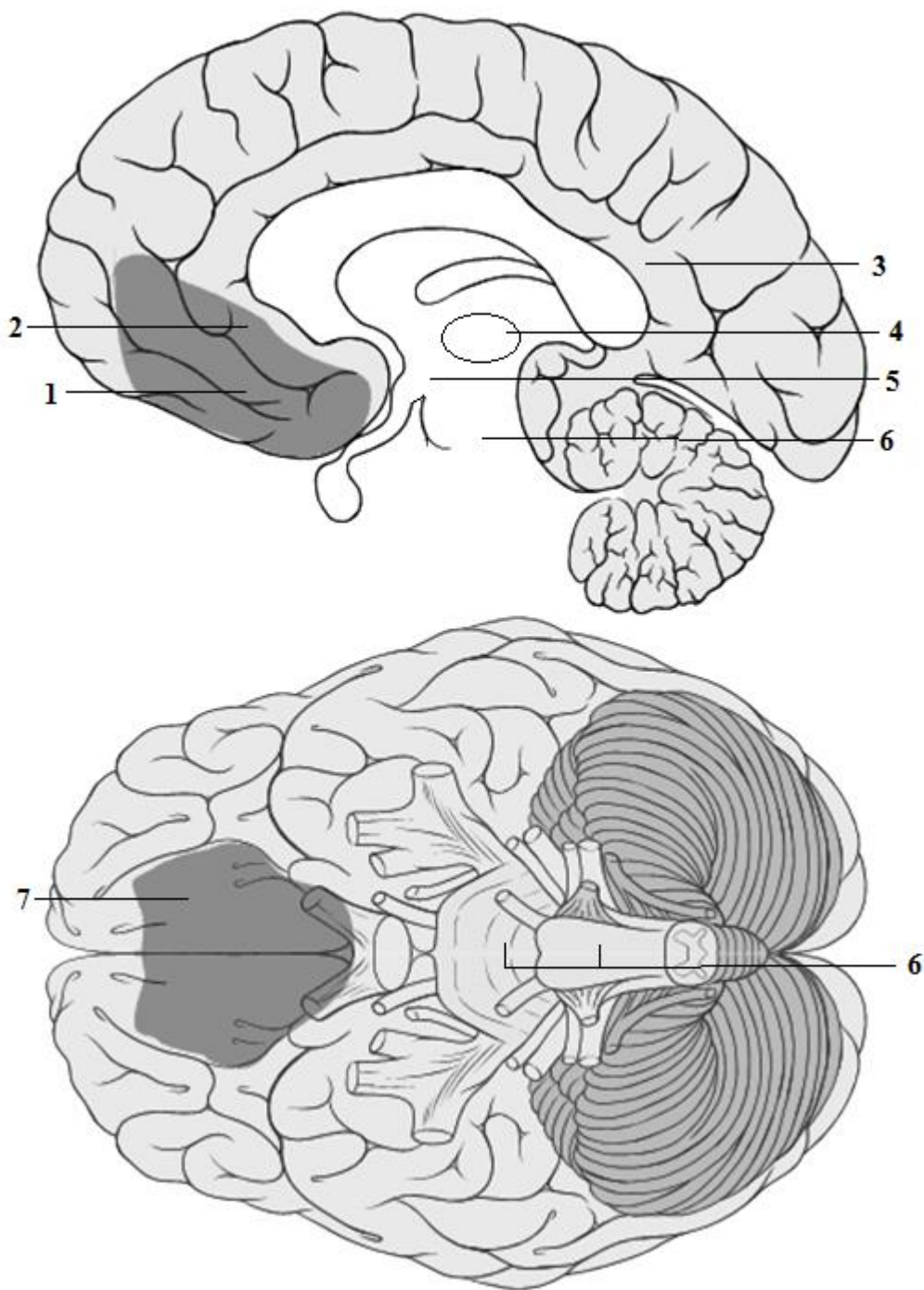


Рис. 28. Схема локализации корковых концов анализаторов боли (А – медиальная поверхность, Б – нижняя поверхность) в коре большого мозга: 1, 7 – вентромедиальная часть коры лобной доли (префронтальная кора), 2 - передний отдел поясной извилины, 3 - задний отдел поясной извилины, 4 – таламус, 5 – гипоталамус, 6 – ствол мозга.

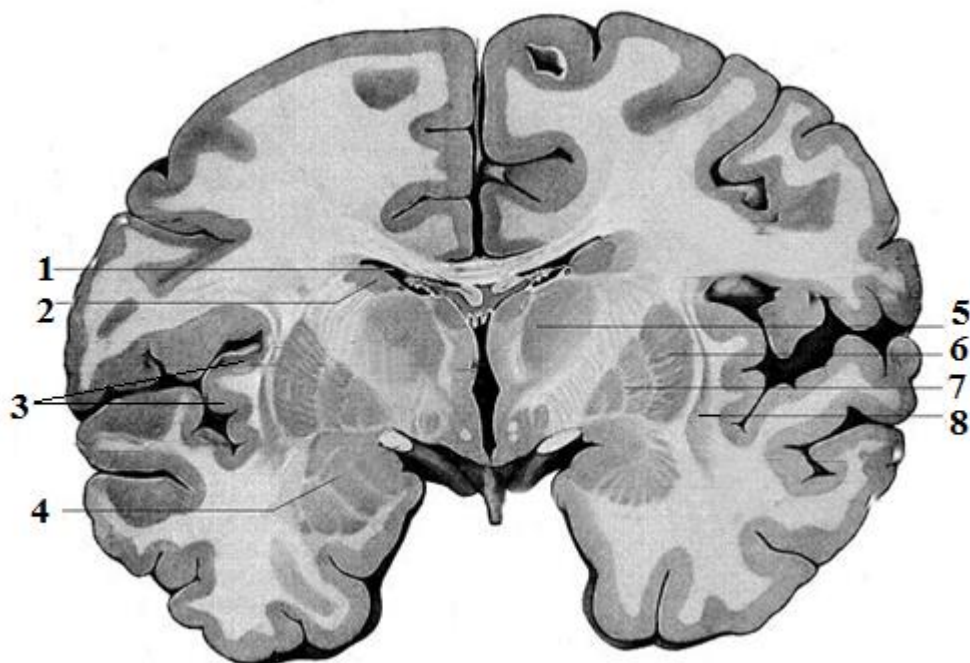


Рис. 29. Фронтальный разрез полушарий головного мозга:

1 – боковой желудочек, 2 – хвостатое ядро, 3 – островок, 4 – миндалевидное ядро, 5 – ядра таламуса, 6 – скорлупа, 7 – бледный шар, 8 – ограда.

При висцеральной боли (ишемия миокарда, растяжение полостных органов, действие кислоты на пищевод) исследованы структуры ЦНС, принимающие участие в обработке болевого сигнала. При формировании боли установлена важная роль структур зрительного бугра. Считают, что латеральные таламические ядра и область соматосенсорной зоны коры головного мозга определяют чувствительно-дискриминативный компонент боли, в то время как медиальные таламические ядра, островок (*insula*) формируют аффективно-эмоциональный компонент боли (рис.29).

При моделировании у человека ишемической болезни сердца путем введения добутамина получены интересные данные (Rosen S.D. et al, 1994). Введение добутамина вызывает типичную загрудинную боль и характерные для ишемии миокарда электрокардиографические проявления. Увеличение кровотока при боли регистрировалось в гипоталамусе, сером веществе около водопровода, в зрительном бугре, в коре средней и нижней лобной

извилин (lateral prefrontal cortex) и в передней части поясной извилины слева (рис. 28, рис. 30). Сравнение центральных проекций сердечной боли и безболевого поражения сердца (Rosen S.D. et al., 1996) показало, что при ишемии с болевыми проявлениями регистрируется билатеральная активация передних и базальных отделов коры лобной доли, переднего отдела поясной извилины. Ишемия без боли характеризовалась билатеральной активацией зрительного бугра и только коры лобной доли справа. По мнению авторов работы, при болевой и неболевой ишемии сердца болевые сигналы передаются в мозг, но кортикальная активация ограничена при неболевой ишемии, что и является причиной неболевого течения ишемии миокарда.

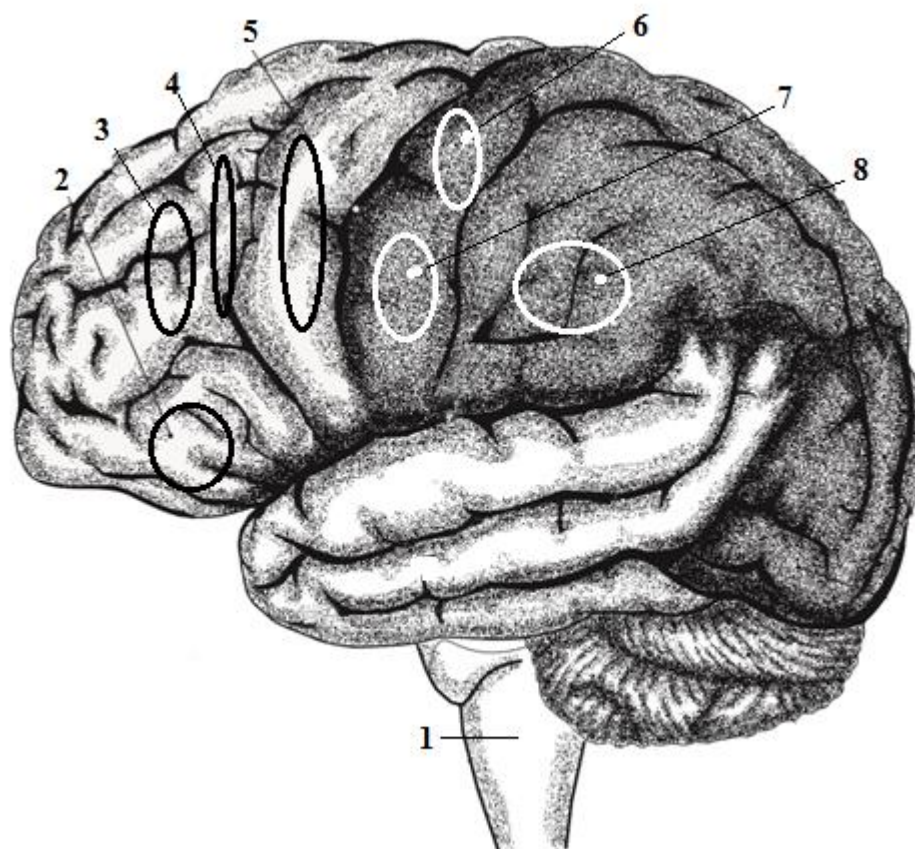


Рис. 30. Схема локализации корковых концов анализаторов боли в коре большого мозга (верхнелатеральная поверхность):

1 – ствол мозга, 2 – дорзолатеральная и 3 - вентролатеральная части коры лобной доли (префронтальная кора), 4 – премоторная

область, 5 – предцентральная извилина (моторная область), 6 – верхний отдел постцентральной извилины (сенсорная область – S1), 7 – нижний отдел постцентральной извилины (сенсорная область - S2), 8 – нижняя теменная доля.

Сравнивая вовлечение различных структур мозга при соматической и висцеральной боли, автор делает заключение, что передний отдел поясной извилины (ventral cingulate) и лобная кора могут рассматриваться как центральная проекция висцеральной боли, в то время как задний отдел поясной извилины (dorsal cingulate) и соматосенсорная кора - как центральная проекция для соматической боли.

Обработке болевого сигнала в структурах ЦНС при боли в прямой кишке посвящена статья M.V. Vasin et al (1999). Установлено, что при растяжении прямой кишки и формировании висцеральной боли активизируется островок (insula), передний отдел поясной извилины, нижняя теменная доля, S1, передняя часть лобной доли (anterior frontal), моторная кора, задний отдел поясной извилины и зрительная кора. Болевое растяжение дистального отдела пищевода, по данным Q. Aziz et al (1999), вызывает интенсивную активацию коры островка (insula), лобной, теменной и височной долей, переднего отдела поясной извилины справа (anterior cingulate cortex - ACC). Особое значение в формировании как первичной, так и вторичной (нелокализованной) боли придают задней части островка (dorsal margin insular cortex), куда поступает болевая информация по тонким афферентным волокнам (Craig (Bud) A.D., 2003). У людей с помощью функционального магнитно-резонансного сканирования исследовали вовлечение различных структур головного мозга при соматической боли (температурное болевое воздействие на кожу груди) и висцеральной боли при растяжении дистального отдела пищевода (Strigo I.A. et al., 2003). При висцеральной и соматической боли отмечены изменения во второй соматосенсорной области и коре теменной доли, зрительном бугре, базальных ядрах, мозжечке.

Однако, кожная боль вызывала более интенсивную билатеральную активацию передней части островка (insula). Более того, кожная, а не висцеральная боль, активировала кору средней и нижней лобных извилин (lateral prefrontal cortex), несмотря на более высокие эмоциональные показатели при висцеральной боли. Висцеральная боль билатерально активировала нижнюю первичную соматосенсорную кору и более интенсивно передний участок передней поясной извилины (cingulate cortex).

Моделирование боли

Подробный анализ экспериментальных моделей боли представлен в статье N.S. Gregory et al. (2013).

Болевая реакция у больного определяется на основании опроса, визуального наблюдения за внешним обликом и поведением, а также специальными исследованиями типа пальпации, постукивания, укола иглой, пассивного или активного движения конечностей, туловища.

Описаны механические, электрические, тепловые, химические, звуковые, ультразвуковые методы формирования боли.

В клинике чаще используются механические способы раздражения в виде уколов, давления (Беляев Д.Г., 1986).

Острая боль у экспериментальных животных моделируется электрическим или тепловым воздействием. У крыс острая боль вызывается (Зайцев А.А., 1984) электрическим раздражением хвоста через игольчатые электроды с постепенно нарастающей интенсивностью или путем механического раздражения хвоста градуированным зажимом. В нашей лаборатории моделировалась соматическая боль путем электрического раздражения корня хвоста крысы (Шумарин А.Е., Каплиев А.В., Алексеев В.В., Бликян М.В.). Хроническая соматическая боль у животных вызывалась многодневными (до 60 дней) сеансами периодического электрораздражения корня хвоста (Кутузова А.А.).

Е.О. Брагин (1985) моделировал боль введением крысам подкожно 1 мл 1 N раствора уксусной кислоты; 1,25 % формалина; 4,5

% КСЛ или помещал животных на горячую пластинку- ($t = 60^{\circ} \text{C}$) в течение 3 минут.

В.К. Решетняк и М.Л. Кукушкин (1986) моделировали острую боль у кошек в свободном поведении. Биполярные электроды предварительно вживляли в тыльную часть предплечья обеих передних лап. Ноцицептивные электрические раздражения наносились через эти электроды в виде пачек импульсов (частота импульсов в пачке - 5 имп/сек, длительность импульса - 1 мсек, продолжительность пачки - 1 сек). Интенсивность раздражения увеличивалась градуально от 100 мВ до 30 В.

Для учета и характеристики болевых реакций у кошек, собак, крыс при нарастании интенсивности раздражителя предложены следующие критерии (Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д., 1976; Васильев с соавт., 1979) (табл. 3).

Таблица 3

Критерии интенсивности боли

Уровень реакции	Характеристика реакции
1	Порог ответной реакции - вздрагивание век, сгибание стимулируемой конечности.
2	Сгибание стимулируемой конечности, вздрагивание головой, зажмуривание, прижимание ушей.
3	Вздрагивание всем телом, облизывание, изменение позы, одиночные передвижения, вокализация.
4	Интенсивный многократный крик, постоянное передвижение, беспокойство.
5	Генерализованные движения, побег с криком, агрессивность.

А.В. Дмитриев (1982), Ю.Д. Игнатов и др. (1990) для воспроизведения боли вживляли электроды в пульпу зуба кролика и в свободном поведении вызывали ее раздражение. Интенсивность раздражения дозировали в порогах кратно начальным проявлениям

реагирования животных на стигмы. Один порог соответствует открыванию пасти и облизыванию.

Большой интерес представляет моделирование хронической боли в виде центральных болевых нейропатических синдромов (Крыжановский Г.Н., 1973, 1974, 1980). Введением столбнячного токсина в задние рога спинного мозга, ядра таламуса, каудальное ядро тройничного нерва удалось воспроизвести боль спинального, таламического происхождения и невралгию тройничного нерва.

Хроническая нейропатическая периферическая боль моделируется и другими методами. Так, В.В.Кравцов (1961) моделировал хроническую боль наложением на седалищный нерв полихлорвиниловой трубки на 1 мм меньше диаметра нерва. Шелковой лигатурой нерв ущемлялся на протяжении 5 мм и подшивался к мышцам бедра.

В нашей лаборатории мы модифицировали метод В.В.Кравцова (1961), т.к. повреждение седалищного нерва на одной конечности приводит к ограничению животным двигательной активности, что резко уменьшает интенсивность боли. Для получения выраженной и постоянной боли в течение длительного времени мы на обеих задних конечностях крысы накладывали на седалищный нерв травмирующее инородное тело (пластмассовую бусинку), шелковой лигатурой нерв сдавливали на протяжении 5 мм и подшивали к мышцам бедра (Котиева И.М., 1999).

Хроническая боль также воспроизводится (Макарова Е.П., Андреев Б.В., 1984) раздражением париетальной брюшины. Для этого в нее вживляют электроды диаметром 1 мм, концы которых выводят в тыльной области шеи и раздражают электричеством с первого по десятый дни в течение 30 мин (30 сек раздражения каждые 3 мин: 20 Гц, 1 мсек, интенсивность подбирается по появлению вокализации); с десятого по пятнадцатый дни - 60 мин ежедневно (30 сек раздражения каждую минуту).

Для воспроизведения хронической висцеральной боли в нашей лаборатории используется метод В.И.Сачкова (Сачков В.И. с соавт.,

1990) ежедневного электрического раздражения прямой кишки крыс в течение всей беременности (Вартанян Э.Э., 1998, 1999; Алексеева Н.С., 2009).

Кроме этого висцеральная боль воспроизводится растяжением или сдавлением полых органов, действием кислот, особенно уксусной (6%), а также моделированием ишемии или воспаления

Другие методы моделирования и регистрации боли приведены в монографии Г.Н.Кассиль «Наука о боли» (1969).

Принципы лечения висцеральной боли

Сама висцеральная боль может усугублять течение как острого, так и хронического болевого синдрома. Поэтому лечение должно быть направлено не только на лечение процесса, вызвавшего боль, но и на само болевое ощущение.

При острой висцеральной боли врач, прежде всего, должен выяснить, является ли она признаком острого живота или кровотечения, потому что в случаях необходимости проведения срочного хирургического вмешательства обезболивание может исключить важные симптомы, отсрочить проведение хирургической операции и быть угрозой для жизни пациента.

Лечение висцеральной боли направлено на ослабление или исключение болевой импульсации за счет нормализации функции органа (тонуса мускулатуры, перистальтики, кровообращения).

По мнению В.Шульпековой и В. Ивашкина (2008) при лечении висцеральной боли используют следующие группы фармакологических препаратов:

- местные анестетики;
- вяжущие и обволакивающие средства;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- ненаркотические анальгетики (ацетоминофен);
- опиоидные анальгетики (морфий, тримебитин, федотозин) уменьшают висцеральную боль вследствие центрального их действия.

Врач гастроэнтеролог сталкивается с висцеральной болью чаще всего в результате спазма гладкой мускулатуры (желудка, пищевода, кишечника, желчных протоков, мочеточника, при дискинезии желчных путей, приступе желчнокаменной болезни, дисфункции сфинктера Одди), поэтому назначение спазмолитиков является важнейшим патогенетическим принципом лечения боли.

Препараты спазмолитического действия (блокаторы холинергических рецепторов – платифиллин, бускопан). Платифиллин является ингибитором холинэстеразы. Бускопан накапливается в стенке ЖКТ, блокирует преимущественно местные М – холинорецепторы и поэтому рассматривается как холиноблокатор высокой избирательности действия на М – холинорецепторы ЖКТ. Продолжительность обезболивания 2-6 часов. Селективные блокаторы кальциевых каналов гладких миоцитов ЖКТ – папаверин бромид; блокаторы натриевых каналов гладких миоцитов – мебеварин, вызывают уменьшение или прекращение сокращения гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта.

Блокада серотониновых рецепторов.

Препараты, воздействующие на периферические опиоидные рецепторы.

Трициклические антидепрессанты оказывают холинолитическое действие и антиноцицептивный эффект.

При длительной и усиливающейся боли (при язвенной болезни, хроническом панкреатите, спазме пищевода) и ослаблении противоболевой системы рекомендуется наряду со спазмолитиками использовать нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики центрального действия (ацетоминофен), трициклические антидепрессанты и блокаторы серотониновых рецепторов.

У онкологических больных, тяжелом течении панкреатита с формированием нейропатической боли и психопатического синдрома назначаются антидепрессанты, нейролептики, анальгетики центрального действия ацетоминофен или опиоиды.

Общие анестетики (пропофол, изофлуран) обеспечивают аналгезию и обездвиживание, влияя на клеточные структуры спинного мозга.

Глава 5. Нейропатическая боль

Нейропатическая боль возникает в результате первичного поражения и дисфункции различных отделов нервной системы.

Этиология

Практически любой патологический процесс, способный вызвать повреждение, может рассматриваться в качестве причины нейропатической боли (кровоизлияние, ишемия, бактериальный, вирусный процесс, сдавление опухолью, асептическое воспаление, дегенеративные, аутоиммунные, травматические, метаболические).

В зависимости от повреждения отделов нервной системы и их дисфункции нейропатическая боль подразделяется на периферическую и центральную.

Центральная нейропатическая боль наиболее часто формируется при кровоизлиянии в головной мозг, особенно в области зрительного бугра. Три важнейшие структуры вовлекаются при кровоизлиянии вентро-задняя таламическая область, ретикулярная область, интраламинарная область. Такая центральная нейропатическая боль формируется при цереброваскулярных расстройствах в области межучного мозга, а также теменной доли. Определенную роль играет так называемая «эпилептиформная активность» клеток зрительного бугра (Jay G.W. et al., 2014).

Таламические боли характеризуются как трудно переносимые, нелокализованные, распространяющиеся, как правило, на половину тела. При этом тепло и холод на коже воспринимаются как парестезии или дизестезии.

Центральная нейропатическая боль наблюдается при кровоизлиянии в мозг у 2-8% - 25%.

Нейропатическая боль характеризуется как жгучая, стреляющая боль с формированием гиперестезии, аллодинии и изменением чувствительности.

Периферическая нейропатическая боль формируется при воспалении нервов (невриты) и возникает при сахарном диабете, опоясывающем лишае, при сдавлении нерва, его перерезке или разрыве, формировании невромы, как следствие удаления конечности, регенерации нервов. К особенностям клинических проявлений периферической нейропатической боли относятся гипералгезия, жгучая боль, парестезия, стреляющая боль, аллодиния, симпатическая дистрофия.

Классическими и наиболее распространенными видами нейропатической боли является центральная боль после перенесенного инсульта, тригеминальная невралгия, постгерпетическая и диабетическая невропатия.

Патогенез нейропатической боли

Целью патогенетической терапии является воздействие на определенное звено (звенья) патогенеза, способствующее уменьшению болевого ощущения и восстановлению функции поврежденных нервов и ЦНС в целом.

При повреждении периферического нерва (Dickenson A.H., 2009; Jay G.W. et al, 2014) отмечается выраженное увеличение количества натриевых каналов, повышение их возбудимости, проявляемое в виде измененной атопической активности из поврежденного нерва, заднего корешка. Постоянный электрогенез эктопических разрядов связан с изменением активности натриевых каналов. Именно изменение экспрессии натриевых каналов играет важную роль в формировании хронической нейропатической боли. О важной роли натриевых каналов свидетельствует эффективность применения локальных анестетиков и антиконвульсантов, блокирующих натриевые каналы на поврежденных нейронах.

Кроме этого отмечено прораствание вследствие регенерации нерва А – бета волокон в область второй пластины заднего рога, т.е. в

ту область, куда поступают С-волокна, что приводит к необычной (болевой) реакции на неноцицептивные периферические стимулы.

Показано, что поведенческие болевые реакции при нейропатической боли связаны с активацией NMDA-рецепторов спинного мозга. Кетамин, взаимодействуя с NMDA – рецепторами, облегчает нейропатическую боль, хотя и не обеспечивает полный контроль.

Установлено, что спонтанная активность после повреждения нерва способствует повышению возбудимости во всем спинном мозге.

Более того, последние исследования (Suzuki R., Dickenson A.H., 2009) показывают, что нейропатия может вызывать длительную и интенсивную активацию NMDA – рецепторов, и как результат, постоянный афферентный приток в спинной мозг болевых импульсов и постоянное увеличение экстрацеллюлярного количества глутамата. Кроме этого вовлекаются в формирование нейропатической боли и нейрокинин-1, AMPA и аденозиновые рецепторы. Результатом активации этих рецепторов является интенсивная и стойкая постсинаптическая деполяризация. Одновременно ослабляются такие гуморальные механизмы, как ГАМК – и опиоидергические, что также способствует активации высших центров головного мозга. Функциональная магнитно-резонансная томография подтверждает гипервозбуждение кортикальных структур мозга при нейропатической боли.

При воспроизведении нейропатической боли у крыс путем перевязки спинального нерва (Ruizhong Wang et al, 2013) установлена температурная и тактильная гиперчувствительность. Причем, температурная гиперчувствительность регистрировалась в течение 35-40 дней, в то время как тактильная гиперчувствительность в течение 580 дней, не восстанавливаясь полностью к концу периода наблюдений.

В месте повреждения нерва развивается воспаление, и с ним связано формирование сенситизации. Важное значение в ее

формировании принадлежит такому цитокину, как фактор некроза опухоли – альфа, интерлейкинам (1 и 6), фактору роста нервов очага воспаления (Steven Cohen, Srinivasa N.Raja, 2012).

Формирование нейропатической боли обусловлено нарушением генерации, передачи импульсов и, по мнению Н.И.Яхно и М.Л.Кукушкина (2012) в основе ее лежит увеличение количества и стимуляция натриевых каналов на мембране нервного волокна, образование новых рецепторов, генерирующих импульсы. Важное значение принадлежит формированию первичной (периферической) гипералгезии и вторичной, особенно на уровне зрительного бугра, соматосенсорной зоны коры мозга. Снижается активность антиноцицептивной системы из-за гибели тормозных интернейронов. Результатом этого является формирование межнейронных контактов тактильных и ноцицептивных афферентов и увеличение эффективности постсинаптической передачи. Важное значение в формировании нейропатической боли придают изменению «структурной реорганизации» и функционирования нейронов рецептивных полей ствола мозга, зрительного бугра и коры мозга. Все указанные изменения, по мнению выше указанных авторов, обеспечивают продолжительное возбуждение болевой системы и постоянную болевую симптоматику.

Исследования показывают, что, если при лечении стимулируется образование противовоспалительного цитокина (IL-10), нейропатическая боль ослабляется.

По данным Urch С.Е. (2009) болевой импульс, поступающий в задние рога спинного мозга, вызывает деполяризацию, сопровождающуюся поступлением в нейрон натрия и кальция и высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции Р) или ингибиторных (энкефалины, ГАМК). Они действуют пре и постсинаптически на интернейроны, способствуя передаче импульсов в ЦНС и модуляции боли на уровне задних рогов спинного мозга не только локально, но и за счет нисходящих ингибиторных влияний (норадренергических, серотонин-, ГАМК-

ергических). Выделяемые норадреналин и ГАМК оказывают эффект постсинаптически. Серотонин же оказывает возбуждающий эффект при поступлении нисходящей ингибиторной информации на задние рога спинного мозга.

Среди важнейших проявлений периферической и центральной нейропатической боли отмечают (Jay G.W., Barkin R.I., 2013) симпатическую дистрофию и каузалгию (жгучие боли с сосудистыми и трофическими нарушениями в зоне иннервации пораженного нерва), а также парестезии, гиперестезии, и аллодинию. По данным Thomas P.K. (1997), Jay G.W. et al. (2014) парасимпатическая дисфункция у больных сахарным диабетом, страдающих более 10 лет, обнаруживается в 65%, а симпатическая и парасимпатическая нейропатия обнаруживается у 15,2% таких больных.

Важная роль в передаче импульсов при нейропатической боли принадлежит и кальциевым каналам (Urch C.E., 2009). В механизме формирования нейропатической боли придается «эпилептиформной активности» клеток зрительного бугра.

Симпатическая дисфункция характерна и для центральной нейропатической боли и проявляется в виде уменьшения потоотделения, отека, трофических нарушений в коже, изменении цвета кожи, снижения температуры кожи, аллодинии. Последнее заставляет больного ограничивать движение (например, конечности).

Ослабление различных звеньев противоболевой системы является важным механизмом стимулонеиндивидуальной нейропатической боли.

Нейропатическая боль, как правило, имеет хронический характер. Такое же течение имеют и так называемые идеопатические боли. Как правило, они проявляются в различных участках тела, хотя могут быть и локальными. Полагают, что такие боли обусловлены не повреждением ткани, а психологическими факторами. Патогенез их не совсем понятен. Возможно, это обусловлено ослаблением различных звеньев противоболевой системы, в результате чего обычные тактильные, световые, стрессорные и другие сигналы

воспринимаются как боль. (Яхно Н.И., Кукушкин М.Л.,2012; Баринов А., 2012). В основе лежит дисфункция функциональных систем, модулирующих боль, с вовлечением ноцицептивного, нейропатического и психогенного компонентов.

Принципы лечения нейропатической боли

Фармакологическое лечение нейропатической боли включает два принципа: использование лекарств, стабилизирующих поврежденные или регенерирующие мембраны нейрона и средства, усиливающие ингибиторный эффект в задних рогах спинного мозга. Полагают, что при этом стимулируются нисходящие тормозные влияния на уровне спинного мозга, исходящие из центрального серого околоспинального вещества, ретикулярной формации ствола мозга и ядер шва. Они опосредуются через норадренергические, серотонинергические, ГАМК – ергические и опиоидные механизмы (Jay G.W. et al, 2014) Используемые лекарства могут иметь сложные и, нередко, неоднозначные механизмы, включая побочные эффекты, которые усложняют их применение.

Для лечения нейропатической боли наиболее эффективно использование патогенетического лечения местными анестетиками, антидепрессантами, антиконвульсантами и антиаритмическими анальгетиками, а также электрической стимуляции транскутанно нервов, задних столбов спинного мозга и глубоких структур головного мозга. Чрезкожная электростимуляция наиболее эффективна при опоясывающем лишае, диабетической периферической нейропатии и при грыже (выпячивании) межпозвоночного диска.

Важная роль в антиноцицепции ЦСОВ принадлежит P2X3 – рецепторам, поскольку их возбуждение при электроакупунктуре ослабляет боль при нейропатической боли, вызванной сдавлением седалищного нерва (Zhi Xiao et al, 2010).

По мнению А.Баринова (2012) этиотропное лечение не всегда эффективно и поэтому предпочтительна патогенетическая терапия,

направленная на определенное звено патогенеза нейропатической боли. Целью патогенетического лечения является воздействие на определенное звено патогенеза, способствующее уменьшению интенсивности болевой реакции и восстановлению поврежденных нервов и ЦНС в целом.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению нейропатической боли используют препараты первой линии терапии и второй линии терапии (табл.4).

Таблица 4

Препараты для лечения нейропатической боли

Нейропатическая боль	Препараты первой линии терапии	Препараты второй линии терапии
Постгерпетическая невралгия	Прегабалин, габапентин, лидокаин местно	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин (карбалепсин Ретард), окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые полинейропатии	Прегабалин, габапентин, трициклические антидепрессанты	Ламотриджин, опиоиды, СНОЗСnt, трамадол
Центральная нейропатическая боль	Амитриптилин, прегабалин, габапентин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды

Местные анестетики эффективны только при периферической нейропатической боли. Наносят их в области боли или гипералгезии. Эффект, например, лидокаина связан с блокадой натриевых каналов. Агонисты ванилоидных рецепторов (капсаицин, нонивамид) истощают субстанцию Р и другие транмиттеры, что уменьшает болевую информацию в ЦНС.

Антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин, имипрамин) ингибируют в синапсах обратный захват норадреналина и серотонина, повышая их количество, что способствует активации гуморальных механизмов антиноцицепции и подавляет проведение болевых импульсов. Более эффективны селективные ингибиторы

обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин, дулоксетин. Они обладают хорошей анальгетической активностью при нейропатической боли. Они лишены ряда побочных эффектов (рвота, тошнота, гипотензия, седативный эффект), свойственных трициклическим антидепрессантам.

Неселективные трициклические антидепрессанты – триптилин имипрамин, применяются при жгучих болях и аллодинии. Но так как они обладают антихолинэргическими эффектами, формируется ряд побочных эффектов. Известно также, что антидепрессанты вмешиваются в эффекты опиоидов, подавляя активность ионных каналов, и взаимодействуют с NMDA-рецепторами. Более эффективные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин, дулоксетин. Они, по мнению А. Барина (2012), обладают хорошей анальгетической активностью при нейропатической боли и не вызывают антихолинэргический эффект, поэтому лишены многих побочных эффектов.

Антиконвульсанты - используются для лечения тригеминальной постгерпетической и диабетической невралгии, центральной боли. Они блокируют натриевые каналы на мембранах нервных волокон. Противосудоржные препараты – карбамазепин, ламотридин снижают возбудимость нейронов и болевая информация не генерируется в ядрах задних рогов спинного мозга и ядрах черепно-мозговых нервов (тройничного, языкоглоточного). По мнению А.Барина (2012) хороший анальгетический эффект более выражен при краниальных невралгиях по сравнению с периферическими. Однако, так как при этом подавляются натриевые каналы других структур головного мозга, появляются такие побочные эффекты, как головокружение, атаксия, седативный эффект. Имеются сведения, что такие антиконвульсанты как габапентин и прегабалин, связываются с альфа 2 – дельта субединицами вольт – зависимых кальциевых каналов (Jay G.W. et al., 2014).

Анализируя лечебные эффекты при нейропатической боли, А.Барин заключает, что при центральной нейропатической боли

(миелопатии) и периферической (полинейропатия) более эффективны антидепрессанты и антиконвульсанты (блокируют кальциевые каналы особенно при жгучей, стреляющей боли). При радикулитах, мононейропатии более эффективны блокаторы натриевых каналов. При тригеминальной боли эффективен карбамазепин и карбалапсин.

Кортикостероиды – полезны при лечении нейропатической боли, особенно при поясничной радикулопатии, сопровождающейся формированием воспалительного процесса. Несколько механизмов обеспечивает лечебный эффект. Прежде всего они подавляют активность фосфолипазы А2 и уменьшают отек в области нерва корешка и стабилизируют мембрану, подавляя таким образом, формирование эктопических разрядов. Действие кортикостероидов проявляется как местно, так и системно.

Капсаицин - специфический нейротоксин для С – волокон. Это компонент горького перца, вызывающего ощущение жжения при контакте со слизистыми. Широко используется местно в виде мазей и кремов при хронических нейропатических синдромах. При его аппликации он инактивирует первичные афферентные ноцицепторы, и в конечном итоге вызывает истощение субстанции Р и других нейротрансмиттеров боли, что приводит к уменьшению болевой афферентации в ЦНС. Применение капсаицина вызывает эффект жжения. Препарат легче переносится, если используется с кремом, содержащим анестетики. Так как капсаицин вызывает жжение, то через неделю его применения, больные прерывают лечение.

Наркотические анальгетики – трамадол и буторфонал, фентанил, бупренарфин. Блокируют боль, действуя на уровне задних рогов спинного мозга, подавляя высвобождение медиатора боли субстанции Р. Опасность их применения связана с возможностью формирования лекарственной зависимости.

Для лечения нейропатических болевых синдромов, особенно невралгии тройничного нерва, используют противосудорожные средства - фенлепсин (тегритол), который подавляет гиперреактивность болевой системы. Однако, по мнению

Г.Н.Крыжановского (1980), не все центральные болевые синдромы подавляются противосудорожными средствами, что определяется характером подавленного торможения. Так, тегритол и седуксен малоэффективны при нарушении ГАМК-ергического торможения. Тормозные медиаторы и противосудорожные средства используются как центральные анальгетики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Антиноцицептивная система

Вопросы

1. Структура и функция антиноцицептивной системы.
2. Основные механизмы эндогенной регуляции болевой чувствительности.
 - 2.1. Роль афферентной информации в антиноцицепции и ее механизмы.
 - 2.2. Роль структур ЦНС в антиноцицепции. Роль нисходящих ингибиторных влияний и их механизмы.
 - 2.3. Роль гуморальных факторов в антиноцицепции.
- 3.1. Опиатные механизмы антиноцицепции.
 1. Структура и локализация опиатных рецепторов
 2. Локализация, структура, образование эндогенных опиатов (энкефалины и эндорфины)
 3. Механизмы обезболивания опиатов
 4. Механизмы восстановления болевой чувствительности при использовании налоксона
- 3.2. Роль адренергических механизмов в антиноцицепции.
 1. Адренергические структуры мозга, принимающие участие в антиноцицепции.
 2. Механизмы ноцицептивного действия норадреналина в головном мозге
 3. Сочетанные эффекты опиатов и адренопозитивных веществ.

4. Функция дофамина в ЦНС.

5. Роль дофамина в антиноцицепции. Доказательства.

3.3. Роль серотонина в антиноцицепции.

1. Роль серотонина в формировании головной боли напряжения.

2. Локализация серотонергических нейронов (продолговатый мозг, мост, ядра ЦСОВ, шва)

3. Механизмы антиноцицептивного действия серотонина.

4. Роль серотонина в формировании нисходящих тормозных влияний.

5. Роль серотонина в потенцировании эффектов опиатов.

6. Роль серотонина в большей чувствительности женщин к боли.

3.4. ГАМК-ергические механизмы антиноцицепции.

1. Источники для образования ГАМК. Локализация ГАМК а и б в структура мозга.

2. Механизм действия ГАМК .

3. Зависимость ГАМК-ергического болеутоляющего действия от функциональной эффективности опиоид-, адрен-, и серотонинергических антиноцицептивных механизмов .

4. Роль ГАМК-позитивных препаратов в уменьшении хронической боли.

3.5. Роль каннабиноидов в антиноцицепции.

1. Каннабиноидные рецепторы (CB1, CB2), их локализация и эффекты (антиноцицептивные и иммунные).

2. Механизмы антиноцицептивного действия каннабиноидов.

3.6. Роль орексинов в антиноцицепции.

1. Структура и виды орексинов.

2. Механизмы действия орексинов.

3.7. Механизмы антиноцицептивного действия коры головного мозга (предлобная и поясная кора).

Соматическая боль

Вопросы

1. Определение понятия «Боль».
2. Болевые рецепторы (ноцицепторы). Их характеристика.
3. Особенности болевых рецепторов.
4. Нервные проводники боли. Их характеристика.
5. Понятие о первичной (периферической) и центральной гипералгезии.
6. Роль глутамата, субстанции P, NMDA, AMPA – рецепторов в передаче болевой информации в задних рогах спинного мозга.
7. Этиология соматической боли. Экзо и эндогенные алгогены.
8. Патогенез острой локализованной (первичной) боли.
9. Клинические проявления как проявления спинального рефлекса.
10. Патогенез нелокализованной (вторичной, тупой) боли.
11. Механизм активации при формировании нелокализованной боли антиноцицептивной системы.
12. Структуры спинного и головного мозга, выполняющие функцию антиноцицепции.
13. Гуморальные механизмы антиноцицепции.
14. Механизм расстройств нервной, эндокринной системы и обмена веществ при острой соматической боли.

15. Механизм формирования клинических признаков при боли (бледность, тахикардия, изменение частоты дыхания, увеличение АД, эмоции, расширение зрачка).
16. Лабораторные проявления боли. Изменения биоэлектрической активности мозга при боли.

Литература:

1. Авдей Л.В., Данусевич И.К. Фармакотерапия и профилактика боли. – Минск, 1976. - 191 с.
2. Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы боли и аналгезии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- С-Пб., 1993. - 42 с.
3. Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы в деятельности антиноцицептивных систем мозга // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. - Л.: 1984. - С. 89-97.
4. Благоразумова Г.П., Бокин В.Д., Красик О.В., Рыкунов М.А. Значение различных структур нервной системы в подавлении ноцицептивной афферентации при лечении неврогенных болевых синдромов // Функциональная нейрохирургия. - Л.: 1987. - С. 51 - 55.
5. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. Вейна А.М. . - М.: 1999. - 365 с.
6. Брагин Е.О. Избирательные и динамические механизмы нейрохимической регуляции болевой чувствительности: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1985. -38 с.
7. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. - М.: УДН, 1991. - 248 с.
8. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. - 1985. - №1. - С. 27 - 42.
9. Брагин Е.О., Яснецов В.В. Опиоидергические и моноаминовые механизмы регуляции функций организма в экстремальных условиях // Физиология человека и животных. - М., 1991. - Т. 47. - 226 с.
10. Вальдман А.В. Боль как эмоционально-стрессовая реакция и способы ее антиноцицептивной регуляции // Вестник АМН СССР. - 1980. - №9. - С. 11 - 17.
11. Васильев Ю.Н. Нейрофизиологические и нейрофармакологические механизмы реализации акупунктурной аналгезии // Нейрофармакологические аспекты боли. - Л., 1982. - С. 41 - 61.

12. Вознесенская Т.Г., Вейн А.М. Хроническая боль и депрессия // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 4 - 7.
13. Галустян Э.Г. Метаболические аспекты регуляции боли // Нейрофармакологические аспекты боли. - Л., 1982. - С. 81 - 95.
14. Голанов Е.В. Изучение роли дорсомедиального гипоталамуса в механизмах стимуляционной и электроакупунктурной аналгезии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1979. — 27 с.
15. Головченко Ю.М. Кулаков А.В. Применение аналгезии и чрезкожной электростимуляции при лечении болевых синдромов // Врачебное дело. - 1986. - № 7. - с. 92 - 95.
16. Доскина Е.В., Доскин А.В. Боль и ее особенности при остеопорозе. Фарматека, 2012, 3(236), С. 63-66.
17. Женило В.М. Влияние катехоламинового наркоза на системную гемодинамику у взрослых и детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1988. — 22 с.
18. Женило В.М., Беляевский А.Д., Овсянников В.Г., Вилков Г.А. Влияние унитиола на течение катехоламиновой анестезии // Тез. докл. 2 науч. - практ. конф. - Ростов-на-Дону, 1987. - С. 17- 18.
19. Жоров В.И. Болеутоление у инкурабельных онкологических больных с постоянным болевым синдромом // Советская медицина. - 1984. - № 11. - С. 105 - 108.
20. Жоров И.С., Жоров В.И. Борьба с болью. Болеутоление // Советская медицина. - 1984. - № 10. - С. 49 - 52.
21. Зайнаб А. Возрастные особенности моноаминергической регуляции при острой боли (экспериментально клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 1995. - 20 с.
22. Зайцев А.А. Особенности и механизмы болеутоляющего действия клофелина // Актуальные проблемы лекарственного обезболивания. - Л., 1989. - С. 62 - 65.
23. Зайцев А.А. Фармакологический анализ опиоид- и адренергических механизмов регуляции гемодинамических ноцицептивных реакций // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. - Л., 1984. - С. 9 - 34.
24. Закусилов В.В., Булаев В.М. Новый класс антагонистов наркотических анальгетиков // Вестник АМН СССР. – 1980. - № 9. - С. 48 - 52.
25. Игнатов Ю.Д. Актуальные проблемы нейрофармакологической регуляции боли // Нейрофармакологические аспекты боли. - Л., 1982. - С. 7 – 18.

26. Игнатов Ю.Д. Гетерогенность опиатных рецепторов мозга и их лигандов // *Нейрофармакологические аспекты боли*. - Л., 1984. – С. 9 – 34.
27. Игнатов Ю.Д. Экспериментальные и клинические формы болеутоляющих веществ // *Теоретические и прикладные аспекты боли*. - Л., 1986. - С. 14 - 17.
28. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В. ГАМК-ергические механизмы регуляции болевой чувствительности // *Нейрофармакологические аспекты боли*. - Л., 1982. - С. 61 - 81.
29. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Богданов Е.Г. Роль опиатных пептидов в регуляции ноцицептивных гемодинамических реакций // *Матер. симпоз. «Физиология пептидов»*. - Л., 1988. - С. 80 - 81.
30. Калюжный Л.В. Системные механизмы боли // *Основы физиологии функциональных систем*. - М., 1983. - С. 226 - 243.
31. Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. - М., 1984. - 221 с.
32. Калюжный Л.В., Голанов Е.В. Центральные механизмы контроля болевой чувствительности // *Успехи физиол. наук*. - 1980. - № 3. - С. 85 - 115.
33. Камчатнов П.Р., Трубочка Е.А. Лечение пациента с поясничной болью – эффективность комбинированной терапии. *Российский медицинский журнал*, 2012, 2, С. 39-42.
34. Каплиев А.В. Особенности адренергической реакции в раннем онтогенезе при острой соматической боли (экспериментальное исследование) / автореферат дисс....канд.мед.наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 22 с.
35. Каплиев А.В., Овсянников В.Г. Особенности бульбо-спинальной серотонинергической реакции у крыс раннего возраста при острой соматической боли // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2012. - №1. – С.49-52.
36. Кассиль Г.Н. Наука о боли. - М., 1969. - 374 с.
37. Крыжановский Г.Н. Генераторные механизмы центральных болевых синдромов и обезболивания // *Вестник АМН СССР*.- 1980. - С. 33 - 37.
38. Крыжановский Г.Н., Грофова В.Н., Даниелова Е.З., Игонькина С.Н. Исследования болевого синдрома спинального происхождения (к концепции генераторного механизма болевого синдрома) // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 1974. - № 7. - С. 15-20.
39. Крыжановский Г.Н., Грофова В.Н., Даниелова Е.З., Игонькина С.Н., Сахарова О.П. Болевой синдром спинального происхождения // *Бюлл.экспер.биол. и мед.* - 1973. - №9. - С. 31 - 35.

40. Крыжановский Г.Н., Гроафова В.Н., Даниелова Е.И., Решетняк В.К. Особенности развития болевых синдромов при взаимодействии генераторов патологически усиленного возбуждения // Бюлл.экспер.биол. и мед. – 1994. – Т. 118, № 10. – С. 364-367.
41. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. - М., 2011. - 72 с.
42. Кузин М.И., Лимош Э.Э. Электрический ток и обезболивание // Наука и человечество. - М., 1985. - С. 51 - 57.
43. Курушина О.В., Баруллин А.Е. Динамика распространения болевых синдромов у жителей Волгоградской области. Российский журнал боли. Материалы XVII Российской научно-практической конференции. Болевые синдромы в медицинской практике. 2011, С. 23-24.
44. Лиманский Ю.П. Физиология боли. - Киев, 1986. - 93 с.
45. Манвелов Л.С., Ворокин Ю.Я., Горностаева Е.В. Распространенность шейно-грудного и пояснично-крестцового болевых синдромов по данным эпидемиологического исследования населения // Российский журнал боли. - Ростов-на-Дону, 2011. - № 2, С. 69.
46. Мамчур В.И. Участие нейромедиаторных систем в развитии феноменологических признаков общего обезболивания // Матер. V республ. Съезда анестез.-реаним. – Ворошиловград, 1998. – С. 81-83.
47. Машковский М.В. Современные анальгетики и эндогенные механизмы боли и обезболивания // Вестник АМН СССР. - 1980. - № 9. - С. 52 - 57.
48. Мельзак Р. Загадка боли. — М., 1981. — 231 с.
49. Михайлович В.А., Игнатов О.Д. Болевой синдром. - Л., 1990. - 336 с.
50. Михеев В.В., Мельничук П.В. Нервные болезни. - М., 1981. - 529 с.
51. Морган Эдвард Дж.- мл., Мэвид С. Клиническая анестезиология: руководство для врачей-анестезиологов, реаниматологов и студентов мед. вузов / Пер. с англ. под ред. А.А.Бунятына. — С-Пб.: Невский Диалект : М.: БИНОМ, 1998. - Кн. 1: Оборудование и мониторинг. Регионарная анестезия. Лечение боли. 1998. - 431 с.
52. Николаев А.В. Антидепрессанты в схеме болеутоления инкурабельных онкологических больных // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2000. - № 1/2. - С. 129-132.
53. Овсянников В.Г. Боль (этиология, патогенез, принципы и механизмы лечения). - Ростов н/Д., 1990. - 80 с.
54. Овсянников В.Г. Боль // Общая патология. - Ростов н/Д: Ветная печать, 1997. - С. 223 - 236.

55. Овсянников В.Г. Общая патология (патологическая физиология). Часть 1. - 2011. - 288 с.
56. Овсянников В.Г. Очерки патофизиологии боли: учебное пособие для студентов и врачей. - 2003. - 148 с.
57. Овсянников В.Г., Каплиев А.В., Шумарин А.Е., Вартамян Э.Э. Гендерные особенности спинальной адренергической реакции на острую боль в раннем онтогенезе // Российский журнал боли. – 2014. - №3-4. – С. 9-13.
58. Орлов В.И. Клинико-экспериментальное обоснование диагностики и немедикаментозной терапии некоторых форм невынашивания беременности: Автореф. дисс. . . . д-ра мед. наук. - Ростов н/Д., 1987. - 36 с.
59. Орлов В.И., Овсянников В.Г. Компенсаторно-защитная перестройка гемодинамики матки в процессе беременности, ее оценка в разработке рациональных состояний плода // Диагностика и теория гипоксических состояний у плодов, новорожденных и детей раннего возраста. - М., 1983. - С. 10 - 17.
60. Орлов В.И., Порошенко А.Б., Овсянников В.Г. Латеральная рефлексотерапия угрожающих состояний гемодинамической функциональной системы «мать — плод» // Современные проблемы рефлекторной диагностики: Тез. докл. 1 обл. науч.-практ. конф. - Ростов н/Д, 1984. - С. 134 - 136.
61. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии. — М.: Медицина, 1998. - 184 с.
62. Панин А.А., Карелин А.А. Опиатные рецепторы, эндорфины и их антагонисты // Анестезиология и реаниматология. - 1984. - № 4. - С. 52 - 61.
63. Пассарелли Д., Скотти де Кароли, Лонго В.Г. Механизмы действия антидепрессантов. Клинический опыт как руководство для экспериментального исследования // Молекулярные основы действия асихотропных средств. – М., 1986. – С. 17 – 21.
64. Персианинов Л.С., Расстригин Н.Н. Электроаналгезия как лечебный фактор // Вестник АМН СССР. - 1980. - № 9. - С. 57 - 61.
65. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Изменение болевой чувствительности после удаления соматосенсорных областей коры головного мозга кошек // Бюлл. экпер. биол. и мед. – 1986. - № 12. - С. 645 - 647.
66. Решетняк В.К. Механизмы регуляции боли // Российский журнал боли. - 2009. - № 3 (24). - С. 38-40.

67. Серков Ф.Н., Казаков В.Н. Нейрофизиология таламуса. - Киев: Паукова Думка, 1980. - 260 с.
68. Харкевич Д.А. Фармакология. - М., 1988. - 549 с.
69. Чебаевская И.П., Лебедев В.А. Некоторые современные концепции лимбической системы мозга в клиническом аспекте // Функциональная нейрохирургия. - Л., 1987. - С. 87 - 90.
70. Шмидт Р. Сомато-висцеральная чувствительность: виды кожной чувствительности, проприоцепция, боль// Физиология человека / Под ред. Шмидта Р. и Тевса Г. (пер. с англ.). - М.: Мир, 1985. - Т. 2. - С. 54- 89.
71. Шток В.Н. Головная боль. - М., 1988. - 302 с.
72. Шумарин А.Е. Электрофизиологические и моноаминовые механизмы взаимоотношений основных структур ноцицептивной и антиноцицептивной систем мозга при острой соматической боли: Автореф.дисс. ...канд.мед. наук. – Ростов н/Д, 1999. – 25с.
73. Шумарин А.Е., Женило В.М. Анализ вызванной биоэлектрической активности ядер шва и миндалины при стимуляции вентропостеролатеральной группы ядер таламуса // Тез. докл. I научной сессии РГМУ.- Ростов-на-Дону, 1996.- С. 63-64.
74. Шухов В.С. Боль, механизм формирования, исследования в клинике. Обзорная информация// серия: Невропат. и психиатрия. Вып. 1. - М., 1990. – 62с.
75. Щедренок В.В. Итоги и перспективы изучения проблемы комплексного лечения нейрогенных болевых синдромов // Функциональная нейрохирургия.- Л., 1987.- С.36-50.
76. Ярош А.К. Роль холин- и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности животных в динамике постоперационного эмоционально- болевого состояния // Республиканский межведомственный сборник « Фармакология и токсикология». – Киев, 1987. –С.63-66.
77. Aronoff G., Evans V. Pharmacological Management of Chronic Pain // Evaluation and Treatment of Chronic Pain. - Urban, Schwarzenberg, Baltimore – Munchen, 1985. - P. 435-449.
78. Austin P.J., Gila Moalem - Taylor. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells and cytokines //Journal of Neuroimmunology. – 2010. - № 229.–P. 26-50.
79. BaoyuXin. More theories about Acupuncture // Future Medical Engineering Based on Bionanotechnology. –London: ICP, 2007. - Chapter 7.–P. 167 – 195.

80. Basbaum A., Moss M., Glazer E. Opiate and stimulation- produced analgesia: the contribution of the monoamines // *Advances in Pain Research and Therapy*. V. 5/Eds Bonica J., Lindblom U., Iggo A.N.Y.: Raven Press, 1983.- P.323-329.
81. Behbehani M. Physiology of Pain. Practical Management of Pain // *Year Book Medical Publishers inc.* – Chicago, London.- 1986.- P. 61-76.
82. Bingel U., Schoell E., Herken W. et al. Habituation to painfull stimulation involves theantinociceptive system // *Pain.* – 2007. - Volume 131, Issue 1-2. – P. 21-30.
83. Bowsher D. Note on the Distinction between First and Second Pain // *Anatomical Phisiological and Pharmacological aspects of Trigeminal Pain.*- Amsterdam - Oxford - Ptinceton: Expert Magica, 1982.- P. 3-6.
84. Byers M.R., Bonica J.J. Periferal pain mechanisms and nociceptor plasticity // *Bonica, Management of Pain*. 3-rd Edition. -Philadelphia, 2001. – P. 26-72.
85. Brennd D., Richrer F., Schaible H.G. Sensitization of unmyelinatedsensory fibres of the joint nerve to mechanical stimulu by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint Pain // *Arthritis Reum.* – 2007. – № 56. – P. 351-359.
86. Casey K.L., Minoshima S., Morrow T.J., Coeppe R.A. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain // *J. Neorophsiol.* - 1996. - № 76. - P. 571 – 581.
87. Craig A.D.(Bud). Pain mechanisms: Labeled Lines versus Convergens in Central Processing. *Annual Review of Neuroscience.* - 2003. - Vol. 26. - P. 1 - 30.
88. Chen A. An introduction to segmental electric acupuncture in the treatment of stress related physical and mental disorders // *Acupuncture and Electro-Therapeutics Research.* – 1992. – Vol. 17, № 4. - P. 273 - 283.
89. *Core Curriculum for Professional Education in Pain / Edited byJ.Edmond Charlton.* – Siattle: IASP Press, 2005. – 240 p.
90. Coghill R.S., Sang C.N., Maisog J.M., Iadarola M.J. Pain intensity processing within the Human Brain: a bilateral distributed mechanism // *J. Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 82. – P. 1934 – 1943.
91. Daniel Le Bars, Macuela Gozariu, Samuel W. Gadden. Animal Models of Nociception. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.Pharmacol. Rev.* 2001. 53: 597-652.
92. Dao T.T., Le Resche L. Gender differences in Pain. *J. Jrjfac Pain.*, 2000, 14 : 169184.

93. Daroff R. B., Fenichel G. M., Jankovic J., Mazziotta J.C. Principles of Pain Management // Bradley, Neurology in Clinical Practice, Sixth Edition. – 2012. - Chapter 44. – P.783 – 801.
94. Decosterd I., Buchser E., Gilliard N. et al. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic Pain // Pain.- 1998. - Vol. 76, № 1-2. –P. 159-166.
95. De Pei Li, Shao-Rai Chen, Yu Zhen Pau, Allan J. Levey, Hui – Lin Pan. Role of Presynaptic muscarinic and GABBA receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats // Physiol/ - 2002. – Vol. 543. – P. 807 – 818.
96. Dickenson A.H. Where and how opioids act // Gebhart G.F., Hammond D.L., Jensen T. Proc. of the 7-th World Congress on Pain. Progress In Pain Research and Management. - Vol.2. - Seattle: IASP Press. – 1994. – P. 525 - 552.
97. Dominique Dion., Gilles Dupuis, Manon Choiniere. A systemic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception. Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men?// Pain. – 2012. - № 153. – P. 619 – 635.
98. Eaton M., Santiago D., Dancansse H., Whittemore S. Lumbaitransplantants of immortalized serotonergic neurons alleviate chronic neuropathic pain // Pain. - 1997. Vol. 72, № 1-2.- P. 59-69.
99. Gauman D. Wie etabliert sind neue pharmakologische Prinzipien der Rückenmarksnahen Analgesie // Anaesthesist.- 1995.- Vol. 44, Suppl. 2. – P. 193-195.
100. Gebhart G.F. Visceral Pain – peripheral sensitization. Gut. Capter 5. P. 1 - 4.
101. Gervin R.D. Myofascial and visceral Pain syndromes: visceral-somatic Pain representations. -The Haworth press. – 2002. – P. 165-175.
102. Giacobazzo M., Bernoni R., Di Sobato F., Martelletty P. Impairment of 5- HT binding to lymphocytes and monocytes from tension- type headache patients // Headache. – 1990. – Vol. 30, № 4. – P. 220-223.
103. Giordano I. Analgesic profile of centrally administered 2- methylserotonin against acute pain in rats // European J. of Pharmacology.- 1991. - Vol. 199, № 2.- P. 233-236.
104. Goadsby P., Lance I. Physiopathologie de la migraine // Revue du Praticien. - 1990.- Vol. 40, № 5. - P. 389-393.
105. Gordon N., Heller P., Levin I. Enhancement of pentazocine analgesia by clonidine // Pain. – 1992. - Vol. 48.- P. 167-170.
106. Hall J.E. Somftic Sensations // Guiton and Hall Textbook of Medical Physiology, Twelveth Edition. – 2011.- Chapter 48. – P. 1 – 19.

107. Haze I. Toward an understanding of the rationale for the use of dietary supplementation for chronic pain management: serotonin model // *Cranio*. – 1991.- Vol. 9, №4.- P.339-343.
108. Hemmings H.C., Eden T.D. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 2013.Chapter 14. Nociceptive physiology. P. 235 - 252.
109. Jalal IzadiMobarakeh, Kazuhiko Yanai, Kazuhiro Takahashi, Shinobu Sakurada.//*Future medical engineering based on Bionanotechnology: Proceedings of the final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program / Sendai International Center,Japan*. – 2007. - P. 771-783.
110. Jensen T. Endogenous antinociceptive systems studies on spinal and supraspinal modulating mechanisms with particular reference to monoaminergic and opioid systems // *Acta Neurol. Scand.* – 1986.- Suppl. 108.- Vol. 74.- P.1-35.
111. Jones H.R., Burns T.M., Aminoff M.J., Pomeroy S.I. *Pain. Pain pathways Anatomy Ascending Pathways Endorphin System* // *Netter Collection of Medical Illustrations: Spinal Cord and Peripheral Motor and Sensory Systems*, Second Edition. - 2013. -Section 8. – P. 201 – 224.
112. Jose de Andres. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a European Perspective // *Pain Management in the 21-st Century*. 2- th World Congress of the World Institute of Pain.- Istanbul, 2001.- P. 5-7.
113. Kesterlitz H., Paterson S. Types of opioid receptors: relation to antinociception // *Phil. Trans R. Soc.* – London, 1985. – Vol. 13, № 308. - P. 291- 297.
114. Ko M., King M., Gordon T., Crisp T. Effect of aging on spinal neurochemistry in the rats // *Brain Research Bulletin*. - 1997. - Vol. 42, № 2. -P. 95 – 98.
115. LeemC.,Pioner M., Wiech K. et al. Amygdala activity contributes to dissociative effect of cannabis on Pain perception // *Pain*. – 2013. - №154 (1). – P. 124-134.
116. Maciewicz R., Sandrew B. *Physiology of Pain // Evaluation and Treatment of Chronic Pain*. — Urban. Schwarzenberg: Baltimore - München. -1985. - P. 17 - 33.
117. Mary Beth Babos, BCPS, PharmD, CDE, Brittany Grady, Warren Wisnoff, DO, Christy McGhee, MPAS PA-C. *Pathophysiology of Pain // Disease-a-Month*. – 2013. – Vol. 59, Issue 10. - P. 330 – 335.
118. McMahan S.B., Koltzenburg M., Tracey I. et al. Representation of pain in the Brain // *Wall and Melzack’s Textbook of Pain*, Sixth Edition. – 2013. - Chapter 7. – P. 111-128.

119. Melzack R., Stotler W., Livingstone W. Effect of discrete brainstem lesions in cats on perception of Noxious stimulation // *J. Neurophysiol.* - 1958. -Vol. 21. - P. 353 -367.
120. Melzack R., Wall P. Pain mechanism: a New Theory // *Science.* - 1965. -Vol. 150. -P. 971 -974.
121. Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin Pet al. Representation of Pain and somatic sensation in the human Insular: a study of responses to direct electrical stimulation // *Cereb. Cortex.* – 2002. - № 12. – P. 376 – 385.
122. Ottesad E. Nociceptive Physiology/ OttestadE., AngstM.S.// *Pharmacology and Physiology for Anesthesia* // H.C.Hemmings (et al).- Philadelphia: Saunders; Elsevier. - 2013. - Ch. 14 - P.235-252.
123. Royal M. Clinical experience with botulinum toxin Type A in back pain: a US Perspective // *Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain.* - Istambul, June 2001. - P. 7 - 9.
124. Ruan H., Li X., Cai W. Effect of 5-HT and somatostatin on SP and chronic pain initiated electrical activity of neurons in spinal dorsal horn // *Chen Tzu Yen. Chin Acupuncture Research.* - 1996. - Vol. 21, №3. - P. 27 - 31.
125. Rie Suzuki, Dickenson H.D. *Cambridg Books Online.Nociception: Basic principles,2009, 3-18.0*
126. Sagan I. Chromaffin cell transplants for alleviation of chronic pain // *ASSAIO Journal.* - 1992. - Vol. 38, № 1. - P. 24-28.
127. Schwaitz M. Botulinum toxin Type A in the treatment of whiplash — associated pain // *Pain Management in the 21st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain.* - Istanbul, June 2001. - P. 9 -10.
128. Seidel H.M., Ball J.W., Dains J.E. et al. *Assesment of Pain* // *Mosby,s Guide to physical Examination, Seventh edition.* –2011. - Chapter 7. – P.140 – 149.
129. Sicutery F. Persistent non- organic control pain: Headache and central analgesia // *Persistent pain: modern method of treatment.* - Vol. 3 / Ed. - S. Lipton V. Miles London Academic Press. - 1981. - P. 119 - 141.
130. Siegan I., Sagan I. Attenuation of formalin pain responses in the rat by adrenal medullar transplants in the spinal subarachnoid space // *Pain.* - 1997. - Vol. 70, №2 -3. -P. 279 - 285.
131. Sprott H., Tranke S., Kluge H., Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture // *Reumatology International.* - 1998. - Vol. 18, №1. -P. 33 -36.
132. Straub R.H., Firestein G.S., Budd R.C. et al. *Neural Regulation of Pain and Inflammation* // *Kelly’s Textbook of Reanimatology, Ninth Edition.* - 2013. - Chapter 29. - P. 413 – 429.

133. Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M., Bushnell M.C. Differentiation of Visceral and cutaneous Pain in the Human Brain // *J. Neurophysiol.* – 2003 Vol. 89. – P. 2394 – 2303.
134. Takagi H., Harima A. Analgesic effect of L-threo-3,4dihydroxyphenilserine (L-DOPS) in patients with chronic pain // *European Neuro-psycho-pharmacology.* - 1996. - Vol. 6, №1. -P. 43 -47.
135. Terenins L. The endogenous opioids and other central peptides // *Textbook of Pain.* - Edinburgh: Churchill and Livingstone. - 1985. -P. 133 - 141.
136. Terman G., Levis I., Liebeskind I. Endogenous Pain Inhibitory Substrates and Mechanisms Recent Advances in the Management of Pain. - 1984. - P. 43 - 56.
137. Uri Ladabaum, Satoshi Minoshima, ChungOwyang. Pathobiology of Visceral Pain: Molecular Mechanisms and Thrapeutic Implications. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory Signals // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2000. - Vol. 279. - P. 1 - 6.
138. Unrich A.M. Gender variations in clinical pain experience/*Pain*,1956/ 65 : 123-167.
139. Wage Tor D., Atlas Laurin, Y. Linguist, Martin A, Roi, Mathieu, Woo, Choong-Wan, Cross, Ethan.An fMRI – based neurologic signature of physical pain // *N.Engl.J. Med.* – 2013. – P. 4-12.
140. Wei H., Petrovaara A. Peripheral administered alfa-2adrenoreceptor agonist in modulation of chronicallodynia induced by spinal nerve ligation in the rat // *Anesthesia and Analgesia.* - 1997. - Vol. 85, № 5. - P. 1122 - 1127.
141. Wells C. Rationale for use of botulinum toxin Type A // *Pain Management in the 21-st Century. 2-th World Congress of the World Institute of Pain.* — Istanbul, June 2001. - P. 2 - 4.
142. Yaksh T., Howe J., Harty G. Pharmacology of spinal Pain Modulator Systems // *Recent Advance in the Management of Pain.* — 1984. - D - Raven Press, New York. -P. 57-70.
143. Айрапетов, Л. Н. Топография зон связывания эндогенных опиоидных пептидов, высвобождаемых на фоне транскраниальной электроанальгезии / Л. Н. Айрапетов и др. // *Новый метод транскраниального обезболивания: тез. докл. науч.-практ. конф.* - Л.,1985. - С.14 - 15.
144. Акоев, Г. Н. Влияние транскраниальной электростимуляции опиоидных структур мозга на регенерацию периферических нервов крысы / Г. Н. Акоев и др. // *Нейрофизиология.* - 1990. - Т. 22. - № 1. - С. 76 - 79.

145. Баева, Т. А. Роль блокады μ и δ -опиатных рецепторов в динамике развития гуморального иммунного ответа / Т. А. Баева, В. О. Небогатилов / Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - № 14. - С. 13-14.
146. Байкова, Е. Е. Транскраниальная электростимуляция в комплексном лечении изолированной ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести / Е. Е. Байкова, А. Х. Каде, С. А. Занин и др. // Вестник интенсивной терапии. - 2015. - №5. - С. 5-6.
147. Богданова, Ю. А. Динамика иммунного статуса в послеоперационном периоде при использовании транскраниальной электростимуляции / Ю. А. Богданова, А. Х. Каде, Р. А. Ханферян // Int. J. Immunorehab. - 2002. - Т. 4. - № 1. - С. 137.
148. Богданова, Ю. А. Иммуномодулирующие эффекты транскраниальной электростимуляции у больных с вторичной иммунной недостаточностью: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Краснодар, 2003. - 23 с.
149. Богданова, Ю. А. Применение транскраниальной электростимуляции у больных с вторичной иммунной недостаточностью / Ю. А. Богданова, А. Х. Каде, Р. А. Ханферян // Аллергология и иммунология. - 2000. - № 1(2). - С. 33 - 34.
150. Борисенко, В. Г. Повышение устойчивости миокарда к ишемии методом ТЭС-терапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Краснодар, 2009. - 22 с.
151. Брагин, Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. - М.: Медицина, 1991. - 193 с.
152. Вчерашнюк, С. П. Влияние ТЭС-терапии на гормональный гомеостаз и микроциркуляцию у беременных с гестозом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Краснодар, 2011. - 23 с.
153. Губарева, Е. А. Влияние ТЭС-терапии на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы при остром инфаркте миокарда: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Краснодар, 2009. - 22 с.
154. Жаде, С. А. Транскраниальная электростимуляция опиоидергических структур головного мозга ц больных с вертеброгенной патологией периферической нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Саратов., 2001. - 21 с.
155. Занин, С. А. Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме /

- С.А. Занин, А.Х. Каде и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2016. - № 3(Т.10) - С. 45-49.
156. Зюзина, Н. А. Коррекция центральной и периферической гемодинамики у больных гипертонической болезнью с помощью транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2006. - 22 с.
157. Кацнельсон, Я. С. Транскраниальная электроанальгезия как компонент анестезиологического пособия и средство купирования болевых синдромов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1985. - 18 с.
158. Ковалицкая, Ю. А. Неопиоидное действие β -эндорфина / Ю. А. Ковалицкая, Е. В. Наволоцкая // *Биохимия*. - 2011. - Т. 76. - № 4. - С. 469-486.
159. Колосова, Л. И. Стимуляция регенерации нерва опиоидными пептидами при экзогенном введении и усилении их эндогенной продукции / Л. И. Колосова и др. // *Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов* : тез. докл. науч. конф. - Пушкино, 1990. - С. 90.
160. Лебедев, В. П. Влияние активации структур мозга на процессы репарации / В. П. Лебедев и др. // *Регуляция иммунного гомеостаза*: тез. докл. 4 Всесоюз. симп. - Л., 1986. - С. 147 - 148.
161. Лебедев, В. П. Влияние транскраниальной электростимуляции в анальгетическом режиме на сомато-симпатические рефлексy / В. П. Лебедев [и соавт.] // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. - 1992. - Т. 78. - № 11. - С. 40 - 50.
162. Лебедев, В. П. Об опиатном механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей / В. П. Лебедев, А. Б. Савченко, Н. В. Петряевская // *Физиол. журн. СССР*. - 1988. - Т. 74. - № 9. - С. 1249-1256.
163. Лебедев, В. П. Об участии опиоидного и неопиоидного звеньев антиноцицептивной системы в физиологическом механизме транскраниальной электроанальгезии / В. П. Лебедев, А. Б. Савченко, А. В. Красюков // *Синтез, фармакологические и клинические аспекты новых обезболивающих средств* : тез. докл. науч. конф. - Н. Новгород, 1991. - С. 18 - 19.
164. Рубцовенко, А. В. Иммуотропные эффекты транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Краснодар, 1996. - 21 с.

165. Савченко, А. Б. Центральный анальгетический и периферические эффекты транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Л., 1994. - 22 с.
166. Тиликин, В. С. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом / В.С. Тиликин и др. // *Фундаментальные исследования*. - 2012. - № 4. - С. 129-132.
167. Трофименко, А. И. Динамика цитокинового статуса у крыс при моделировании ишемического инсульта / А. И. Трофименко, А. Х. Каде, В. Д. Левичкин и др. // *Современные проблемы науки и образования*. - 2014. - № 2. - С. 326.
168. Шапоренко, Р. В. ТЭС-терапия в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей подросткового возраста: автореф. дис. ... д-ра канд. наук. - Ростов-на-Дону, 2008. - 18 с.
169. Garsia, J. B. S. Opioids and the immune system: clinical relevance / J. B. S. Garsia, M. G.de Melo Cardoso, M. C. Dos-Santos // *Rev. Bras. Anesthesiol.* - 2012. - V. 62. - № 5. - P. 709-718.

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ БОЛЬ

Вопросы

1. Определение понятия «висцеральная боль».
2. Нейроны, принимающие участие в формировании висцеральной боли.
3. Особенности висцеральной боли.
4. Этиология висцеральной боли.
5. Особенности и локализация висцеральных рецепторов. «Спящие» ноцицепторы внутренних органов.
6. Проводящие пути висцеральной боли.
7. Роль медиаторов воспаления в сенситизации рецепторов внутренних органов.
8. Нейротрансмиттеры боли в спинном мозге.
9. Основные пути передачи болевых импульсов от внутренних органов в спинном мозге.

10. Периферическая и центральная сенситизация (гипералгезия) и ее механизмы при формировании висцеральной боли.
11. Половые различия висцеральной боли. Особенности восприятия боли у женщин в зависимости от фазы менструального цикла.
12. Отраженная боль и ее механизмы при висцеральной боли.
13. Структуры головного мозга, формирующие висцеральную боль.
14. Принципы лечения висцеральной боли.

Литература:

1. Баринов А.Н. Роль гомосинаптической стимулозависимой нейрональной пластичности (феномена «взвинчивания») в хронификации болевых синдромов // *Consilium medicum* (неврология и ревматология), - 2010. - №2, том 12. - С. 53-59.
2. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. – М., 2011. - 72 с.
3. Согомоян К.А., Матчин С.Л., Смышнов А.В., Подобин Е.Д. Сравнительная оценка анальгезии при висцеральной и соматической боли // *Вестник интенсивной терапии*. – 2000. - № 5-6. - С. 101-103.
4. Франкштейн С.И., Сергеева Л.Н. К механизму протопатического характера висцеральных болей // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* - 1985, Т. 12. - С. 668-670.
5. Шульпекова Ю., Ивашкин В. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // *Врач*. – 2008. - № 9. - С. 12-16.
6. Alexander M. Binshtok, Halbin Wang, Katharina Zimmermann, Fumimasa Amaya, Daniel Vardeh, Lin Shi, Gary J. Brenner, RuRong Ji, Bruce P. Bean, Cliftord J. Woolf, Tarek A. Samad. Nociceptors are Interleukin – 1- β Sensors. *J. Neurosci*, 2008, 28(52), 14062-14073, doi: 10, 1523 (J. Neurosci. 3795-08, 2008).

7. Aziz Q., Andersson J.L., Valind S. et al. Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography // *Gastroenterology*. – 1997. – 113. – P. 50 - 59.
8. Bacin M.V., Bonaz B.L., Papillon E, Bost R.A., Le Bas J.F., Fournet J., and Segebrath C.M. Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *AJNR Am.J. Neuroradiol* 20:1920-1924, 1999.
9. Camilleri M., Coulie B., Tack J.F. Visceral hyposensitivity: facts, speculations and challenges // *Yut.* - 2001. - № 48. – P. 125-131.
10. Cervero F. Somatic and Visceral inputs to the thoracic spinal cord of the cat: effects on noxious stimulation of the biliary system. // *J. Physiol.* - 1983. - № 337. - P. 51-67.
11. Cervero F. Visceral nociception: peripheral and central Aspects of Visceral Nociceptive System. // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* – 1985 Vol. 308. – P. 325 - 337.
12. Cervero F. Visceralpain – central sensitization. // *Gut.* – 2000. - Supple IV, № 47. – P. 56-57.
13. Craig (Bud) A.D. Pain mechanisms: labeled Lines Versus Convergence in Central Processing // *Annu.Rev.Neurosci.* - 2003. - № 26. – P. 1-30.
14. Daesoo Kim, Donghyun Park, Soonwok Choi, Sukchan Lee, Minjeong Sun, Chanki Kim, Hee-Sup Shin. Thalamic control of Visceral Nociception mediated by T-type Ca²⁺-channels // *Science.* - 2003. - Vol. 302. - P. 117-120.
15. Edwin W., Mc. Cleskey. Ion channels of nociception. // *Annu. Rev Physiol.* - 1999. –Vol. 61. – P. 835-856.
16. Johns E., Tracey I. Neuroimaging of visceral pain // *Reviews in Pain.* -2009. - Vol.3, № 2. – P. 2-5.
17. Farmer A.D., Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders // *British Medical Bulletin.* – 2009. - № 91. – P. 123 - 126.
18. Fioramonti J., Bueno I. Centrally acting agents and visceral sensitivity // *Gut.* -2002. -№ 51. – P. 91 - 95.

19. Foreman R.D., Blair R.W., Weber R.N. Viscerosomatic convergence onto T2-T4 spinoreticular, spinoreticular-spinotalamic, and spinothalamic tract neurons in the cat. // *Exp. Neurol.* – 1984. – Vol. 85. – P. 597 - 619.
20. Gebhart G.F. Visceral pain – peripheral sensitization // *Yut.* – 2000. - Vol.47, Chapter 5, Suppl. 4. – P. 54 - 55.
21. Gerwin R.D. Myofascial and Visceral Pain Syndromes. Visceral-somatic Pain Representation // *J. of Musculoskeletal Pain / The Haworth Press, an imprint of The Haworth Press inc.* – 2002. -Vol. 10, № 1 – 2. - P. 165 - 175.
22. Strigo G.A., Duucan Y.H., Boivin M.I, Bushnell M.C. Differentiation of Visceral and Cutaneous Pain in the Human Brain // *J. of Neurophysiol.* – 2003. – Vol. 89. – P. 3294 – 3303.
23. Grundy D., Al-Chaer E.D., Aziz Q. et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1391 – 1411.
24. Gustafsson J.K., Beverley Greenwood - Van Meerveld Amygdala activation by corticosterone alters visceral and somatic pain in cycling female rats // *Am. J. of Physiology - Gastrointest and Liver Physiol.* – 2011. - Vol. 300, № 6. – P. 1080 - 1085.
25. Hall J.E. Somatic Sensation // *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Twelfth Edition.* Chapter 48, P. 1-19.
26. Hall G.B.C., Kamath M.V., Collings S., Ganguli S., Spasiani R., Miranda K.I., Bayati A., Dienenstock J. Heightened Central affective response to visceral Sensations of Pain and discomfort in IBS. // *Neurogastroenteral and Motility.* – 2010. - Vol. 22, issue 3. – P. 276 - 280.
27. Jaggar S.J., Scott H., Rice A. Inflammation of the rat urinary bladder is associated with a referred hyperalgesia which is nerve growth factor dependent // *Anaesthesia Br.* - 1999. – J. 83. – P. 442 – 448.
28. Ji R.R., Befort K., Brenner G.J., Woolf C. J. ERK MAP kinase activation in superficial cord neurons induces prodynorphin and NK-1

- upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity // *J. Neurosci.* – 2002. - № 22. – P. 478-485.
29. Knowles C.H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease // *Yut.* - 2008. – Vol. 57. – P. 674 – 683.
 30. Ladabaum U., Satoshi Minishima, Chung Owyang Pathobiology of Visceral Pain: Molecular Mechanisms and Therapeutic implications. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1 - 6.
 31. Lai J., Porreca Frank, Hanter J.C., Gold M.S. Voltage-gated Sodium Channels and Hyperalgesia. // *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* – 2004. – Vol.44. – P. 371 – 397.
 32. Lee-Choing T., Gebhart G.F., Matthey R.A. Chest pain // *Palliative medicine. Expert Consult: Online and print / T.Walsh, Augusto Caraceni, Robin Fainsinger, Kathleen Foley, Paul Glare, Cynthia Goh, Mari Lloyd-Williams, Juan Olarte, Lukas Radbruch.* – Saunders, 2009. – Chapter 244. – P. 647-660.
 33. Maria Adele Glamberardino, Giannara Aftuiati, Leonardo Vecchiet. Referred muscular pain and hyperalgesia from viscera: clinical and pathophysiological Aspects // *Basic Appl.Myol.* – 2004. - № 14(1). – P. 23- 28.
 34. McMahon S.B. Neuronal and behavioural consequences of chemical inflammation of rat urinary Bladder // *Agents and Actions.* – 1998. - № 25. – P. 131 – 133.
 35. McMahon S.B., Dmitrieva N., Koltzenburg M. Visceral pain // *British. J. Anaesth.* - 1995. – Vol. 75. – P. 132-144.
 36. Mobarakeh J.I., Yanai K., Takahashi K., Sakurada S. Pain caused by the activation of nociceptive-specific neurons in the central nervous system // *Future Medical Engineering Based on Bionanotechnology: Proceedings of the final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program / Sendai International Center. Japan, 7 – 9 January.* – 2007. - P. 771 – 783.

37. Pezet S., McMahon S.B. Neurotrophines: Mediators and Modulators of Pain // *Annu.Rev / Neurosci.* – 2006. - №29. – P. 507-538.
38. Rosen S.D., Panlesu E., Nihoyannopoulos P., Tousoulis D., Frackowiak R.S., Frith C.D., Jones T., Camici P.G. Silent ischemia as a central problem regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124. – P. 939 – 949.
39. Rosen S.D., Paulesu E., Frith S.D., Frackowiak R.S., Davies C.J., Jones T., Camici P.Y. Central nervous pathways mediating angina pectoris // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 147 - 150.
40. Slipman C.W., Derby R., Simeone Frederick A., Mayer Tom G. et al. Central influences in Pain. // *Interventional Spain: An Algorithmic Approach / First Edition, Chapter 5.* -P. 39-52.
41. Stulrajter V., Pavlasek J., Strauss P. Gorkin A.P. Some neuronal and autonomic behavioral correlates to visceral pain elicited by gall-bladder stimulation // *Active. Nerv. Sup. / Praha.* - 1978. - № 20. – P. 203-209.
42. Tassorelli C., Sandrini G., Cecchini A.P., Nappi R.E., Martignoni E. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women // *Psychosom. Med.* – 2002. – Vol. 64. – P. 621 – 626.
43. Teofilo Lee-Chiong, Gerald M.D., Gebhard F. et al. Chest Pain// *Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine/-5 th ed. Chapter 30.- Saunders, An Imprint of Elsevier.* – 2010. – P. 647 - 660.
44. Urch C.E. Pathophysiology of cancer pain // *Palliative medicine. Expert Consult: Online and print / T.Walsh, Augusto Caraceni, Robin Fainsinger, Kathleen Foley, Paul Glare, Cynthia Goh, Mari Lloyd-Williams, Juan Olarte, Lukas Radbruch.* – Saunders, 2009. – Chapter 244. – P. 1378-1384.
45. Wang Yun, Wu Jing, Lin Qing, Nauta H.J., Vue Yun, Fang Li. Effects of general anesthetics on visceral pain transmission in spinal cord // *Molecular Pain.* – 2008. - № 4. – P. 50.

46. Weskamp Y., Otten U., An enzyme-linked immunoassay for a nerve growth factor (NGF): a tool for studying regulatory mechanisms involved in production in brain and in peripheral tissue // J. of Neurochemistry. – 1987. – Vol. 48. – P. 1779-1786.
47. Willis W.D., Westlund K.N. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain // J. Clin. Neurophysiol. – 1997. - № 14. – P. 2-31.

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Вопросы

1. Определение понятия «нейропатическая боль».
2. Этиология нейропатической боли (периферической и центральной).
3. Классификация нейропатической боли.
4. Наиболее частые примеры нейропатической боли.
5. Клинические проявления периферической и центральной нейропатической боли. Особенности.
6. Роль натриевых каналов в механизме формирования нейропатической боли. Фармакологические доказательства.
7. Роль кальциевых каналов в механизме формирования нейропатической боли.
8. Фармакологические доказательства.
9. Нейротрансмиттеры нейропатической боли. Их роль в механизме ее формирования.
10. Роль синапсов спинного мозга в формировании нейропатической боли.
11. Рецепторы синапсов спинного мозга. Роль их в передаче болевой информации.
12. Роль генерации импульсов в ядрах спинного и головного мозга в механизме нейропатической боли. Фармакологические доказательства.

13. Роль гуморальных антиноцицептивных механизмов (ГАМК и энкефалины) спинного мозга в формировании нейропатической боли.
14. Роль нисходящих тормозных влияний из ЦНС на уровне спинного мозга в формировании нейропатической боли.
15. Структуры головного мозга, формирующие нейропатическую боль.
16. Механизм действия локальных анестетиков.
17. Механизм действия антидепрессантов.
18. Механизм действия антиконвульсантов.
19. Механизм действия опиатов.
20. Идиопатические боли. Проявления. Патогенез.

Тестовые задания:

Литература:

1. Баринов А. Нейропатическая боль. Клинические рекомендации и алгоритмы // Врач. – 2012. - № 9. С. 17 - 23.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М., 2007. - 191 с.
3. Jay G.W., FaarmDaarm M.D., Barkin R.L. Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evolution // Disease - -Month 60. – 2014. - P. 6 - 47.
4. Ruizhong Wang, Tamara King, Miltna De Felice, et al. Descending Facilitation Maintains Long-Term spontaneous neuropathic Pain // Journal of Pain. – 2013. - Vol.14, Issue 8. – P. 845 - 853.
5. Stiven Cohen, Srinivasa N. Raja. Pain// Goldmans Cecil Medicine, Twenty – Forth Edition / Lee Goldman and Andrew J. Schafer. – 2012, № 29. – P. 130 - 140.
6. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes, 1997, 4.
7. Tracey J. Functional connectivity and pain. How effectively connected is your brain? // Pain. – 2005, Issue 116. – P. 173 - 174.
8. Urch Catharine E. Pathophysiology of Cancer Pain // Palliative Medicine. – Saunders. -2009, Chapter 244. – P. 1378 – 1384.

ТЕСТЫ Тесты I уровня

1. *Отметьте наиболее характерные проявления боли:*

1. Перцепция.
2. Активация вегетативных реакций.
3. Эмоциональные изменения.
4. Двигательные реакции.
5. Поведенческие реакции.
6. Угнетение антиноцицепции.
7. Активация антиноцицептивной системы.

Ответ: 1,2,3,4,5,7.

2. *Отметьте основные группы экзогенных ноцицептивных факторов:*

1. Механические.
2. Субстанция Р.
3. Кинины.
4. Физические.
5. Химические.
6. Дефицит информации по толстым миелиновым волокнам.

Ответ: 1, 4, 5.

3. *Отметьте возможные эндогенные аллогенные факторы:*

1. Субстанция Р.
2. Гистамин.
3. Адреналин.
4. Кинины.
5. Энкефалины.
6. Серотонин.
7. Простагландины.

Ответ: 1,2,4,6,7.

4. *Отметьте локализацию нейронов, принимающих участие в проведении болевых импульсов:*

1. Передний рог спинного мозга.
2. Спинальный ганглий.
3. Ретикулярная формация.
4. Задние рога спинного мозга.
5. Таламус.
6. Гипоталамус.

Ответ: 2, 4, 5.

5. *Отметьте основные механизмы антиноцицептивной системы:*

1. Опиатные.
2. Глюкокортикоидные.

3. Адренергические.
4. Тиреоидные.
5. Серотонинергические.
6. Желудочные.
7. Холинергические.
8. ГАМК-ергические.

Ответ: 1,3,5,7,8.

6. *Отметьте важнейшие структуры мозга, выполняющие антиноцицептивную функцию:*

1. Передний рог спинного мозга.
2. Желатинозная субстанция заднего рога спинного мозга.
3. Гигантоклеточное ядро.
4. Ядра шва.
5. Структуры четвертого желудочка.
6. Центральное серое околowodопроводное вещество.
7. Гипоталамус.
8. Таламус.
9. Кора мозга.

Ответ; 2,3,4,6,7,9.

7. *Назовите основные субстанции, составляющие основу эндогенных опиатов:*

1. Адреналин.
2. Энкефалины.
3. Серотонин.
4. Эндорфины,

Ответ: 2, 4.

8. *Отметьте основные свойства болевых рецепторов:*

1. Возможна адаптация.
2. Низкопороговые образования.
3. Высокопороговые образования.
4. Их возбуждение зависит от внешних и внутренних повреждающих влияний.

Ответ: 3,4.

9. *Отметьте характерные особенности А-дельта волокон:*

1. Быстро проводящие.
2. Медленно проводящие.
3. Толстые.
4. Тонкие.
5. Миелинизированные.
6. Немиелинизированные.

Ответ: 1,4, 5.

10. *Укажите характерные особенности С-волокон:*

1. Быстро проводящие.
2. Медленно проводящие.
3. Толстые.
4. Тонкие.
5. Миелинизированные.
6. Немиелинизированные.

Ответ: 2, 4, 6.

11. Отметьте основной медиатор боли:

1. Гистамин.
2. Кинины.
3. Простагландины.
4. Субстанция Р.

Ответ: 4.

12. Отметьте возможные изменения при острой боли:

1. Гиперемия.
2. Ишемия.
3. Увеличение системного артериального давления.
4. Гиперкатехоламинемия.
5. Гиперкортизолизм.
6. Двигательные реакции.
7. Эмоциональные изменения.
8. Активация антиноцицепции.
9. Подавление антиноцицепции.

Ответ: 2,3,4,5,6,7,8.

13. Отметьте изменения в организме при острой боли, ответственные за формирование тахикардии:

1. Увеличение секреции катехоламинов.
2. Уменьшение секреции катехоламинов.
3. Возбуждение симпатического отдела нервной системы.
4. Подавление симпатического отдела нервной системы.
5. Избыточное образование глюкокортикоидов.
6. Недостаточное образование глюкокортикоидов.

Ответ: 1,3.

14. Отметьте изменения при острой боли, ответственные за повышение системного артериального давления:

1. Тахикардия.
2. Брадикардия.
3. Увеличение общего периферического сопротивления.
4. Уменьшение общего периферического сопротивления.
5. Увеличение уровня глюкозы в крови.
6. Уменьшение уровня глюкозы в крови.

Ответ: 1,3.

15. Отметьте гормональные изменения при острой боли, стимулирующие увеличение системного артериального давления:

1. Увеличение глюкокортикоидов в крови.
2. Уменьшение глюкокортикоидов в крови.
3. Гиперкатехоламинемия.
4. Гипокатехоламинемия.
5. Гиперинсулинемия.
6. Гипоинсулинемия.
7. Увеличение вазопрессина в крови.
8. Уменьшение вазопрессина в крови.
9. Увеличение соматотропина в крови.
10. Уменьшение соматотропина в крови. **Ответ: 3,7.**

16. Отметьте гормональные изменения при острой боли, ответственные за побледнение кожных покровов:

1. Гиперкортизолизм.
2. Гиперкатехоламинемия.
3. Уменьшение образования вазопрессина.
4. Увеличение образования окситоцина.
5. Увеличение образования вазопрессина.

Ответ: 2, 5.

17. Отметьте основные патогенетические механизмы хронической боли:

1. Избыточная хроническая болевая информация.
2. Недостаточная болевая информация.
3. Дефицит афферентации по толстым миелиновым волокнам.
4. Ослабление тормозных гуморальных антиноцицептивных механизмов.
5. Активация тормозных гуморальных антиноцицептивных механизмов.
6. Недостаточность нисходящих тормозных влияний.

Ответ: 1,3,4,6.

18. Отметьте положительное биологическое значение боли:

1. Сигнал удовольствия.
2. Сигнал неблагополучия в организме.
3. Торможение защитных реакций.
4. Активация защитных реакций.
5. Формирование прочных условно-рефлекторных связей, как основы избегания боли.

Ответ: 2, 4, 5.

19. Отметьте отрицательное значение боли для организма:

1. Дополнительный источник повреждения.
2. Возможность развития шока.
3. Активация иммунитета.
4. Основа для формирования иммунодефицита.

Ответ: 2, 4, 5.

20. Отметьте факторы, влияющие на формирование боли:

1. Воспитание человека.
2. Локализация повреждения.
3. Интенсивность повреждения.
4. Состояние организма.
5. Возраст.
6. Погодные условия.

Ответ: 1,2,3,4,5,6.

21. Отметьте общие принципы лечения боли:

1. Физические.
2. Психотерапевтические.
3. Фармакологические.
4. Хирургические.
5. Нейрохирургические.
6. Химические.

Ответ: 1,2,3,4,5.

22. Отметьте механизмы акупунктурного обезболивания:

1. Устранение источника ноцицепции.
2. Образование эндогенных опиатов (энкефалинов, эн-дорфинов).
3. Увеличение образования серотонина.
4. Увеличение образования норадреналина.
5. Увеличение образования дофамина.
6. Уменьшение образования субстанции Р.

Ответ: 2,3,4,5.

23. Отметьте уровни акупунктурной аналгезии:

1. Рецепторный.
2. Передний рог спинного мозга.
3. Задний рог спинного мозга.
4. Гигантоклеточное ядро.
5. Ядра шва.
6. Гипоталамус.
7. Кора мозга.

Ответ: 3, 4, 5, 6, 7.

24. Укажите главный принцип хирургического метода обезболивания:

1. Увеличение образования эндогенных опиатов.
2. Устранение источника болевой импульсации.
3. Угнетение синтеза простагландинов.
4. Стимуляция нисходящих анальгетических влияний.

Ответ: 2.

25. Отметьте механизм анальгетического эффекта противовоспалительных средств:

1. Блокада синтеза серотонина.
2. Стимуляция синтеза серотонина.
3. Блокада синтеза простагландинов.
4. Стимуляция синтеза простагландинов.
5. Уменьшение синтеза кининов.
6. Уменьшение интенсивности воспаления и механического раздражения болевых рецепторов.

Ответ: 3,5,6.

26. Отметьте механизм обезболивающего действия антидепрессантов:

1. Образование эндогенных опиатов.
2. Активация норадреналин- и серотонинергических нисходящих влияний.
3. Угнетение норадреналин- и серотонинергических нисходящих влияний.
4. Потенцирование эффектов наркотических и ненаркотических анальгетиков.
5. Подавление обратного захвата серотонина в синапсе.

Ответ: 1,2,4,5.

27. Укажите механизмы анальгетического действия блокаторов кальциевых каналов:

1. Блокада тока кальция в нейронах.
2. Образование эндогенных опиоидов.
3. Образование серотонина.

Ответ: 1.

28. Отметьте механизмы действия наркотиков и нейролептиков:

1. Активация ретикулярной формации.
2. Угнетение ретикулярной формации.
3. Стимуляция передачи болевых импульсов.
4. Подавление передачи болевых импульсов.

Ответ: 2, 4.

29. Отметьте возможный механизм действия местных анестетиков:

1. Блокада проведения болевых импульсов.
2. Образование энкефалинов в заднем роге спинного мозга.
3. Подавление генерации потенциала действия.
4. Торможение транспорта нейромедиаторов и натрия через мембраны синапсом.
5. Торможение обратного захвата норадреналина и холина синапсосомами.

Ответ: 1,3,4,5.

30. Отметьте последовательность выключения чувствительности при действии местных анестетиков:

1. Температурная.
2. Болевая.
3. Тактильная, вкусовая, обонятельная.

Ответ; 2, 3,1

31. Отметьте механизмы обезболивания при нейрохирургических вмешательствах:

1. Перерезка основных болевых путей и разрушение болевых структур.
2. Стимуляция антиноцицептивных влияний.
3. Исключение раздражения нервных стволов.

Ответ: 1, 3.

Тесты II уровня

32. Дайте определение понятия «боль».

Ответ: Боль - типовой, выработанный в ходе эволюции патологический процесс, возникающий при действии на организм повреждающих (ноцицептивных или аллогенных) факторов или ослаблении противоболевой системы, и характеризующийся перцепцией, активацией вегетативных, эмоциональных, поведенческих, двигательных, антиноцицептивных реакций, направленных на защиту организма от повреждения и устранения боли.

33. Дайте классификацию ноцицептивных факторов:

1. 2.

Ответ: 1. Экзогенные аллогены. 2. Эндогенные аллогены.

34. Перечислите основные группы экзогенных аллогенных факторов:

1. 2. 3. 4. 5.

Ответ: 1. Механические.
2. Физические.
3. Химические.
4. Эмоциональный стресс.
5. Гипоксия.

35. Перечислите основные эндогенные аллогенные факторы:

1. 2. 3. 4. 5.

Ответ: 1. Субстанция Р.
2. Гистамин.
3. Серотонин.
4. Кинины.
5. Простагландины.

36. Назовите основные нервные пути и связи для проведения болевых импульсов и формирования острой локализованной боли.

Ответ: Раздражение болевых рецепторов → А-дельта нервные волокна → задний рог спинного мозга → неос-пинно-таламический тракт → вентропостеролатеральное ядро таламуса → S₁, S₂ зоны коры больших полушарий.

37. Назовите основные пути и связи для проведения болевых импульсов и формирования острой нелокализованной (диффузной) боли.

Ответ: Раздражение болевых рецепторов → не-миелинизированные нервные волокна (С-волокна) → задний рог спинного мозга → палеоспинно-таламический путь → ствол мозга (ретикулярная формация, гигантоклеточное ядро, ядра шва, центральное серое околотоводопроводное вещество), гипоталамус, таламус (задние и медиальные ядра) → диффузная активация коры мозга.

38. Назовите основные гуморальные механизмы антиноцицептивной системы:

1. 2. 3. 4. 5.

- Ответ:**
1. Опиатные.
 2. Адренергические.
 3. Серотонинергические.
 4. Холинергические.
 5. ГАМК-ергические.

39. Назовите основные компоненты, составляющие основу эндогенных опиатов:

1.
2.

- Ответ:** 1. Энкефалины. 2. Эндорфины.

40. Назовите основные структуры спинного и головного мозга, выполняющие антиноцицептивную функцию:

1. 2. 3. 4. 5. 6.

- Ответ:**
1. Желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга.
 2. Гигантоклеточное ядро.
 3. Ядра шва.
 4. Центральное серое околотоводопроводное вещество.
 5. Гипоталамус.
 6. Кора мозга.

41. Назовите основные группы изменений при острой боли:

1. 2. 3. 4. 5. 6.

- Ответ:**
1. Двигательные.
 2. Вегетативные.
 3. Эндокринные.
 4. Эмоциональные.
 5. Поведенческие.
 6. Активация антиноцицептивной системы.

42. Как можно объяснить неосознанную двигательную реакцию (одергивание, вздрагивание) при острой боли ?

Ответ: Болевые импульсы, достигая заднего рога спинного мозга, достигают и мотонейронов переднего рога спинного мозга, возбуждая их. Как следствие возникает двигательная реакция спинального уровня.

43. Как можно объяснить эндокринные расстройства при острой боли ?

Ответ: В связи с тем, что болевые импульсы достигают гипоталамуса (зоны сосредоточения центров эндокринной регуляции) и вызывают его возбуждение, происходит активация симпато-адреналовой системы с освобождением либеринов, наблюдается стимуляция большинства периферических желез внутренней секреции. Часть желез активируется гипоталамическими структурами посредством нервно-проводникового механизма.

44. Как можно объяснить вегетативные расстройства при острой боли ?

Ответ: В связи с возбуждением гипоталамуса, являющегося зоной локализации высших вегетативных центров, и последующей активацией симпатической нервной системы и эндокринных желез возникают вегетативные расстройства (увеличение частоты сердечных сокращений, повышение минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления, артериального давления, расширение зрачка, мобилизация глюкозы и др.).

45. Как можно объяснить эмоциональные изменения (страх, агрессию, плач, крик) при острой боли ?

Ответ: Эмоциональные изменения при острой боли обусловлены возбуждением эмоциогенных зон мозга (гипоталамус, лимбические структуры).

46. Как можно объяснить формирование памяти при острой боли ?

Ответ: Человек и животные помнят болевое воздействие вследствие формирования в коре мозга прочных условно-рефлекторных связей, что является основой формирования поведенческих реакций, направленных на избегание повторного действия ноцицептивных факторов.

47. Почему при боли активируется противоболевая система ?

Ответ: Активация противоболовой системы связана с возбуждением важнейших структур антиноцицептивной системы (желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, ядер шва, центрального серого околоспинального вещества, гипоталамуса, коры мозга).

48. Почему при острой боли наблюдается тахикардия ?

Ответ: Тахикардия обусловлена активацией симпато-адреналовой системы.

49. Почему при острой боли наблюдается повышение системного артериального давления ?

Ответ: Повышение артериального давления обусловлено увеличением минутного объема кровообращения и общего периферического сопротивления из-за активации симпато-адреналовой системы.

50. Почему при боли наблюдается бледность кожных покровов ?

Ответ: Бледность кожных покровов при острой боли обусловлена спазмом кожных сосудов (ишемия) вследствие активации симпато-адреналовой системы и увеличением секреции вазопрессина.

51. Назовите основные патогенетические механизмы хронической боли:

1. 2. 3. 4.

Ответ: 1. Избыточная хроническая болевая афферентация.

2. Дефицит афферентации по толстым миелиновым волокнам (фантомные боли).

3. Подавление тормозных гуморальных механизмов.
4. Недостаточность нисходящих аналгетических тормозных влияний.

52. Назовите основные отличия, характеризующие хроническую боль в сравнении с острой:

1. 2. 3. 4. 5.

- Ответ: 1. Более выраженные и длительные нейро-эндокринные расстройства, нарушения психики, эмоций, поведения.
2. Уменьшение двигательной активности.
 3. «Уход больного в боль».
 4. Невозможность самопроизвольного купирования боли.
 5. Более часто появляются суицидальные идеи.

53. Биологическое значение боли.

I. Положительное - 1.

2. 3.

II. Отрицательное - 1.

2.

Ответ: I. Положительное -

1. Сигнал неблагополучия в организме.
2. Мобилизация защитных реакций, направленных на устранение боли и восстановление участка повреждения.
3. Формирование условных рефлексов, составляющих основу избегания действия аллогенов.

II. Отрицательное -

1. Хроническая боль является дополнительным источником повреждения и хронического стресса;
2. Сильная боль инициирует развитие шока.

54. Перечислите факторы, от которых зависит формирование боли:

1. 2. 3. 4. 5. 6.

- Ответ: 1. Интенсивность повреждения.
2. Локализация повреждения.
 3. Состояние организма.
 4. Погодные условия.
 5. Возраст.
 6. Воспитание человека.

55. Перечислите основные принципы лечения боли:

1. 2. 3. 4. 5.

- Ответ: 1. Физические.
2. Психотерапевтические.
 3. Хирургические.
 4. Нейрохирургические.
 5. Фармакологические.

