

СТОЯНОВ А. Н., ВАСТЬЯНОВ Р. С.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИИ БОЛИ**

**Учебное пособие для неврологов, семейных врачей,
курсантов ФПО, клинических ординаторов,
врачей-интернов**

Одесса - 2015

УДК: 616.8-009.7-085.211

ББК 56.1

Стоянов А. Н., Вастьянов Р. С. Патологические механизмы нейровегетологии боли. – Учебное пособие. – Одесса, 2015

Рецензенты: д.мед.н., профессор **О. Г. Морозова**

д.мед.н., профессор **В. А. Ежова**

Настоящее издание, будучи учебным пособием, является оригинальным предоставлением теоретического и клинического материала, касающегося нейровегетативным механизмам боли. Нам представляется, что эта книга может и должны стать «другом» для врачей-неврологов, а также для специалистов, которые интересуются патофизиологическими механизмами боли, комплексными реакциями организма в ответ на действия альтертирующего болевого фактора. Сжатость изложения материала может послужить преимуществом для студентов медицинских ВУЗов.

Актуальность темы, которая рассматривается, - несомненна: болевыми синдромами различной этиологии страдает до 90% человечества, причем до 67% их числа – это люди трудоспособного возраста, что, дополнительно к общемедицинской, указывает еще и социальную направленность данной проблемы. Качество жизни людей с болевыми ощущениями существенно ниже такового у здоровых людей, что и должно послужить отправной точкой для своевременной, верной диагностики боли.

Тема, затронутая нами, имеет множество дискуссионных и неисследованных вопросов. Одним из таких является формулировка боли, многочисленные варианты которой изложены в каждом из учебников и специальных трудов. Функции боли в организме человека также двойственны: для боли показано сигнальное значение, однако в случае хронической боли последняя имеет дезадаптивное, патологическое значение. В подобной «двойственности» также заключен глубокий патофизиологический, патобиохимический и непосредственный клинический аспект, поскольку нейропатофизиологические механизмы и клинические проявления эпикритической и протопатической боли, с одной стороны, и острой и хронической боли, с другой, - разносторонние.

Нейровегетология боли – попытка авторов рассмотреть механизмы возникновения болевых синдромов под углом давно

забытых взглядов (Г. И. Маркелов, середина XX столетия) с учетом множества современных данных о структурных элементах различных «этажей» реагирования на болевой стимул, о проводящих путях ноцицептивной информации и «классических» афферентных системах, включая лемнисковые и экстралемнисковые проекции, о классификация волокон и вегетативных проводников болевой чувствительности, определяющих закономерности проведения импульса, особенностях функционирования периферического нерва и т.д.

В настоящем издании представлен системно-антисистемный взгляд на развитие, поддержание и исчезновение болевого синдрома (Г. Н. Крыжановский, 1976-2009), согласно которому дисбаланс активности ноцицептивной и антиноцицептивной функциональных систем объясняет нейрпатологию боли.

Особое внимание уделено нами нейротрансмиссии болевой и противоболевой систем, представлены краткие характеристики и эффекты аллогенных веществ, нейромедиаторов и нейромодуляторов боли с точки зрения возможной патогенетически обоснованной фармакологической коррекции болевых синдромов препаратами, являющимися блокаторами аллогенных соединений, и модуляторами активности антиноцицептивной системы.

Верим в то, что краткое знакомство с представленными нами актуальными вопросами неврологии, морфологии и нейрофизиологии боли будет полезным в понимании функционирования болевой и антиболевой систем для широкого круга специалистов, которые постоянно сталкиваются с такого рода алгическими синдромами различных уровней заинтересованности нервной системы и локализации.

Стоянов А. Н – доктор медицинских наук, профессор

Вастьянов Р. С – доктор медицинских наук, профессор

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1	Физиология боли	7
Глава 2	Ноцицептивная боль	56
Глава 3	Нейропатическая боль	68
Глава 4	Дисфункциональная боль	94
Глава 5	Системно-антисистемный принцип организации ноцицептивной функциональной системы	120
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ – адрено-кортикотропный гормон
АНЦС – антиноцицептивная система
ВАН – висцеральная автономная невропатия
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВНС – вегетативная нервная система
ВРШ – визуальная ранговая шкала
ВП – вызванные потенциалы
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГПУВ – генератор патологически усиленного возбуждения
ДБ – дисфункциональная боль
ДА – дофамин
ДЭС – диффузная нейроэндокринная система
ИК – инфракрасное [излучение]
КА – катехоламины
КРБС – комплексный регионарный болевой синдром
ЛС – лимбическая система
ЛРК – лимбико-ретикулярный комплекс
НА – норадреналин
НБ – невропатическая боль
НТ – нейротрансмиттер
НЦБ – ноцицептивная боль
ПАС – патологическая алгическая система
ПНС – периферическая нервная система
ПСС – пограничный симпатический ствол
САС – симпато-адреналовая система
СМЖ – спинно-мозговая жидкость
СПИ – скорость проведения импульса
ТВ – тепловидение
РФ – ретикулярная формация
ЦС – центральная сенситизация
ЦОГ – циклооксигеназа
ЧН – черепной нерв
NMDA – глутаматные рецепторы
NO – оксид азота

ГЛАВА 1. ФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ

Боль - физиологический феномен, имеющий важное, охранное, сигнальное значение, поскольку она (боль) информирует нас о вредных воздействиях, повреждающих или представляющих потенциальную опасность для организма. Таким образом, боль представляет собой как предупредительную, так и защитную систему.

В настоящее время наиболее популярным считается определение боли, данное Международной Ассоциацией по изучению боли (1994): «Боль это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей» (Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., 2012).

Согласно современным представлениям, различают несколько компонентов боли:

- сенсорный – обусловлен непосредственным раздражением ноцицепторов, расположенных в коже, передает информацию о местонахождении, времени действия и интенсивности болевого импульса.
- аффективный (эмоциональный) – как истинная сенсорная модальность боль вызывает аффекты (чаще неприятные), изменяет, ухудшает общее самочувствие, вносит ощущение психического дискомфорта.
- вегетативный – связан с тем, что ноцицептивное воздействие помимо сенсорного ощущения сопровождается рефлекторным возбуждением вегетативной нервной системы.

Иногда вегетативный компонент чрезмерно выражен, особенно при висцеральной боли (например, острый панкреатит сопровождается тошнотой, рвотой, усилением потоотделения и падением артериального давления).

- двигательный – рефлекс избегания или защиты, особенно важен в случае истинных ноцицептивных (повреждающих) стимулов, формирует поведенческие реакции во время болевого воздействия.

Все компоненты боли могут возникать совместно, но быть различной степени выраженности. Однако они связаны с различными отделам ЦНС (например, сенсорный компонент связан с таламокортикальными структурами, аффективный – больше связан с лимбической системой и т.д.), поэтому могут возникать изолированно друг от друга.

Классификация боли.

1. По причине возникновения болевых ощущений выделяют:

- физиологическую боль, которая возникает как адекватная ответная реакция на действия повреждающего фактора;
- патологическую боль, которая возникает при поражении нервной системы или на действие неповреждающего фактора.

Главным критерием, отличающим патологическую боль от физиологической, является ее дезадаптивное и патогенное действие для организма. Непреодолимая, тяжелая, хроническая патологическая боль вызывает психические, эмоциональные расстройства и дезинтеграцию деятельности ЦНС в целом. Патологическая боль обуславливает развитие структурно –

функциональных изменений и повреждение во внутренних органах, в сердечно – сосудистой системе.

Нарастающая по интенсивности патологическая хроническая боль влечет за собой после первоначального подъёма падение содержания катехоламинов (КА) в надпочечниках и сердце, истощение симпато–адреналовой системы (САС), значительное ослабление сократительной функции миокарда вплоть до дилатационного паралича сердца.

2. По времени возникновения и продолжительности болевых ощущений выделяют:

- острую боль - кратковременная боль, в виде приступов;
- хроническую боль – продолжительная боль, регистрирующаяся после периода нормального заживления поврежденных тканей.

3. По локализации болевых ощущений различают:

- местную боль, которая возникает в месте действия повреждающего фактора;
- проекционную боль, которая возникает в зоне иннервации повреждённого нервного волокна.

4. По виду раздражаемых рецепторов различают:

- интероцептивную;
- экстрероцептивную;
- проприоцептивную боль.

Выделяют 2 вида боли.

Первичная (эпикритическая) боль – как правило, четко локализована, появляется быстро и вызывает быстрые защитные рефлексы – двигательные реакции, направленные на устранение

действия раздражителя и поэтому сама боль имеет сигнальное, адаптивное значение. Первичная боль возникает при действии на механорецепторы – окончаний миелинизированных нервных волокон.

Вторичная (протопатическая) боль – медленно нарастает, не имеет четкой локализации, сопровождается общим недомоганием. Возникновение вторичной боли связано с раздражением хеморецепторов – окончаний немиелинизированных нервных волокон. Этот вид боли имеет дезадаптационное (истощающее) значение.

В клинической практике общепринято выделять две категории боли: острую и хроническую.

1. Острая боль обусловлена ноцицептивными воздействиями, возникающими в результате травмы, заболевания, а также дисфункции мышц или внутренних органов. Например, посттравматическая, послеоперационная, боль в родах, а также боль, сопряженная с острыми заболеваниями внутренних органов (инфаркт миокарда, панкреатит, мочекаменная болезнь).

В свою очередь, в зависимости от места возникновения и клинической характеристики выделяют три типа острой боли: поверхностную, глубокую соматическую и висцеральную.

Поверхностная боль возникает в результате ноцицептивного импульса из кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек. Больной точно локализует поверхностную боль и описывает ее как острую, пульсирующую, жгучую.

Глубокая соматическая боль передается из мышц, сухожилий, суставов и костей. Она обычно тупая, ноющая и значительно хуже локализована.

Висцеральная боль возникает в результате заболеваний и дисфункций внутренних органов и их оболочек (например, брюшина, париетальная плевра, перикард). Истинная висцеральная боль тупая, диффузная, ощущается обычно по средней линии. Часто сопровождается дисфункцией вегетативной нервной системы, что проявляется тошнотой, потливостью, рвотой, изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений.

При длительной манифестации острая боль переходит в хроническую (Рис. 1)

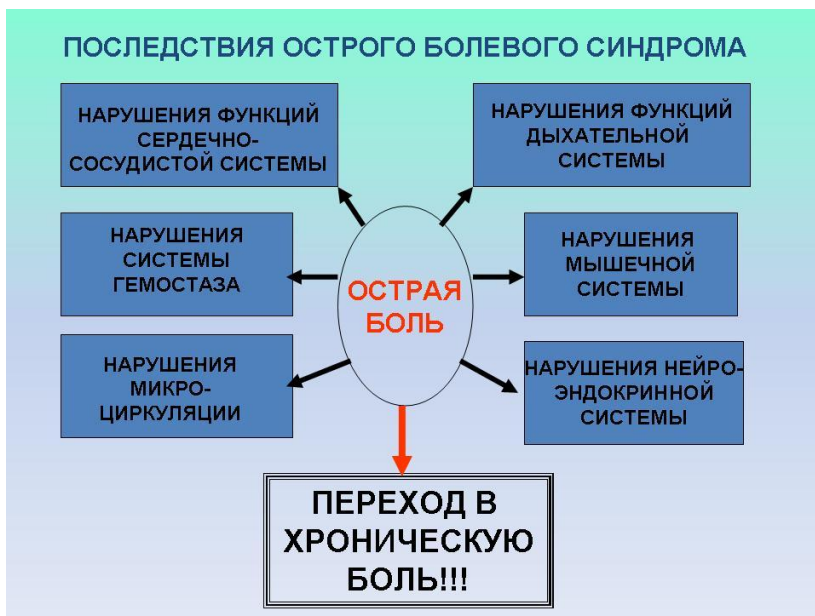


Рис. 1. Основные характеристики острой боли

2. Хроническая боль. Ведущей причиной формирования хронической боли являются психологические и поведенческие факторы, хотя ноцицептивное воздействие тоже может играть определенную роль.

Хроническая боль характеризуется тем, что сохраняется после разрешения острой фазы заболевания или по истечении времени, достаточного для излечения. В большинстве случаев этот период варьирует от 1 до 6 месяцев. Причинами хронической боли могут быть периферическое ноцицептивное воздействие, а также дисфункция периферической или центральной нервной системы. Характерно, что главной причиной хронической боли часто являются психологические механизмы или внешние факторы. Наиболее распространенные формы хронической боли связаны с такими состояниями, как костно-мышечные заболевания, хронические заболевания внутренних органов, повреждения периферической нервной системы (включая каузалгию, фантомные боли в конечностях, постгерпетическую нейропатию), повреждения ЦНС (инсульт, травма спинного мозга, рассеянный склероз), а также распространение злокачественного образования на нервную систему.

Основными теориями, которые объясняют механизмы возникновения болевых ощущений, являются следующие.

1. Теория Фрея (1895), названная также *теорией специфичности*. Согласно этой теории, болевые ощущения возникают при возбуждении специфических рецепторов (ноцицепторов). Основоположниками этой теории были еще Авиценна, Декарт, но она окончательно была сформулирована

М. Фреем. Основоположники теории специфичности одними из первых попытались вскрыть механизмы формирования болевого ощущения при повреждающих воздействиях и в историческом плане сыграли важную роль.

2. Теория Гольдшейдера (1894), названная также *теорией интенсивности*, согласно которой боль возникает не в результате раздражения специфических рецепторов, а в результате суммации интенсивности возбуждений, возникающих во всех типах модальностей. Болевые ощущения, таким образом, могут возникать в любых рецепторах при действии на них раздражителей надпороговой интенсивности. Определяющее значение при этом имеют интенсивность и длительность воздействия на рецепторы. Информация о силе повреждающего агента закодирована в характере импульсной активности афферентных нейронов.

3. Теория «воротного контроля» Р. Мэлзака и Р. Уолла (R.Melzack, R.Wall, 1965), согласно которой болевой импульс, поступивший в определенные зоны спинного мозга (желатиновая субстанция задних рогов), не пропускается дальше, если одновременно на вход поступают неболевые сигналы из другого участка, закрывающие вход для болевых импульсов, а также нисходящие влияния со стороны супраспинальных отделов, в том числе коры головного мозга. Иными словами, данная теория объясняет формирование ноцицептивного потока на уровне сегментов спинного мозга на основе конвергенции возбуждений от быстропроводящих (миелиновых) и медленнопроводящих (безмиелиновых) волокон

на первых переключающих нейронах спинного мозга (так называемых «реле болевой чувствительности»; Рис. 2).

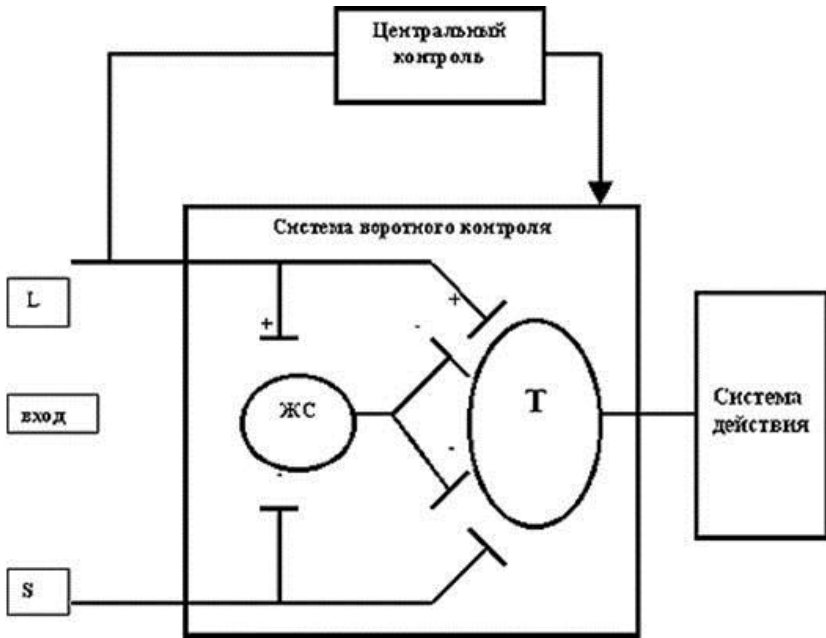


Рис. 2. Схема воротного механизма контроля боли (Р. Мелзак, 1981).

Примечания: ЖС — желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга; Т — трансмиссивные нейроны; L — волокна большого диаметра; S — волокна малого диаметра

Объяснение этого механизма облегчается пониманием того, что болевые (ноцицептивные) импульсы проводятся через тонкие, немиелинизированные волокна группы С, имеющие к тому же минимальную скорость передачи (от 0.5 м/с до 3.0 м/с). Иные импульсы, например, к мышцам передаются по толстым волокнам группы А, скорость распространения которых максимальна и составляет до 120 м/с. Афферентные импульсы, проходящие по миелинизированным волокнам, одновременно с

активацией релейных нейронов, возбуждают через коллатерали нейроны желатинозной субстанции (substantia gelatinosa). Последние, в свою очередь, деполяризуют первичные миелинизированные афференты и тем самым ограничивают их возбуждающее действие на релейные нейроны. Таким образом, далее в восходящем направлении проходит короткая ноцицептивная информация, формирующая эпикритическую боль. При возбуждении тонких немиелинизированных волокон нейроны желатинозной субстанции затормаживаются, в результате чего происходит ограничение их деполяризующего действия на пресинаптические терминалы. Афферентная ноцицептивная информация, приходящая к релейным нейронам, активизирует их и формирует передачу в восходящем направлении потока импульсов, отражающих медленную протопатическую боль.

«Входной контроль» существует не только в спинном мозге, но и в вышерасположенных отделах ЦНС. В частности, клетки серого вещества мозга имеют значительную рецепторную зону и сложную проекцию. Интенсивная стимуляция указанных зон приводит к перцепции боли в ЦНС, одновременно стимулирует тормозящие волокна в стволе мозга, которые блокируют болевые импульсы, поступающие из других участков.

В настоящее время гипотеза о системе «воротного контроля» пополнилась многими деталями, при этом важная для клиницистов сущность заложенной в этой гипотезе идеи сохраняется и имеет широкое признание. Однако, по признанию

самих авторов, теория «воротного контроля» не может объяснить патогенез боли центрального происхождения.

4. Теория генераторных и системных механизмов патологической боли, разработанная академиком Российской АМН Г. Н. Крыжановским (1976-2009). Наиболее приемлемая для понимания механизмов центральной боли теория объясняет её развитие вследствие формирования в определенных участках ЦНС новой патологической интеграции – генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), который представляет собой пул гиперактивных нейронов, формирующих новую патологическую систему, являющуюся патогенетической основой болевого синдрома (Крыжановский Г. Н., 1980). Формирование, поддержание активности и стабилизация патологической алгической системы, а также существование ГПУВ объясняют тот факт, что хирургическая ликвидация первичного источника боли далеко не всегда эффективна, а способствует лишь кратковременному уменьшению выраженности боли. При этом через некоторое время активность *патологической алгической системы* (ПАС) восстанавливается, возможно усиление её активности, и возникает рецидив болевого синдрома.

Активность нейронов, образующих генератор, в дорсальных рогах спинного мозга характеризуется рядом особенностей, которые практически однозначны при разных способах создания генераторов и вызывания болевых синдромов (например, спинальный болевой синдром вызывается аппликацией конвульсанта на дорсальную поверхность

спинного мозга, а нейропатический болевой синдром – повреждением седалищного нерва). После аппликации пенициллина возникает гиперактивность нейронов пластин IV–VI дорсальных рогов, увеличивается спонтанная, фоновая частота, возникает пачечная активность различной продолжительности и длительные тонические разряды, в реакцию вовлекается одновременно несколько нейронов. Наибольшая выраженность этих изменений по времени соответствует максимальному проявлению болевого синдрома (гипералгезия, гиперпатия, аллодиния, расширение рецепторных полей). Появление болевого синдрома при аппликации конвульсанта не зависит от импульсации с периферии: синдром появляется и в условиях деафферентации дорсальных рогов после предварительной перерезки всех нервов конечности или пояснично - крестцовых корешков.

Болевые синдромы, вызванные гиперактивацией ноцицептивных нейронов под влиянием конвульсантов, представляют собой модели центральных болей. При этом не имеет существенного значения природа конвульсанта: боли могут быть вызваны как агентами, первично нарушающими тормозные процессы (пенициллин, столбнячный токсин, стрихнин), так и агентами, вызывающими устойчивую деполяризацию нейронов (ионы калия, глутамат).

По мнению Г. Н. Крыжановского, сильная ноцицептивная стимуляция, поступающая с периферии, вызывает в клетках задних рогов спинного мозга каскад процессов, которые

запускаются возбуждающими аминокислотами (в частности, глутамином) и пептидами (в частности, субстанцией Р).

На высоте клинических проявлений болевого синдрома регистрируют в дорсальных рогах усиленную фоновую активность нейронов, возрастает число активных нейронов, появляются групповые разряды и высокочастотная пачечная активность, увеличивается число импульсов в пачке и продолжительность пачек, которые могут переходить в длительные тонические разряды. Последние могут сохраняться длительное время после прекращения раздражения. Механизм образования генератора после перерезки периферического нерва сложный, он включает в себя импульсацию с поврежденных нервных волокон, изменение обмена веществ в нейроне в связи с перерывом нервных связей и др.

После ампутации конечности у больных нередко возникает болевой синдром, при этом больные испытывают боль в тех или иных зонах несуществующей конечности (фантомно-болевой синдром). Такой синдром может появиться и после перерезки с лечебной целью задних корешков или даже спинного мозга.

В эксперименте модель фантомно-болевого синдрома воспроизводится созданием генератора дорсальном роге пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга на стороне ампутации задней конечности: при приступе крыса вскрикивает и набрасывается на несуществующую конечность. В естественных условиях после инсультов могут сформироваться центральные болевые синдромы, в основе которых лежат

изменения в таламусе, нейроны которого могут войти во вновь образованный ноцицептивный генератор по причине их деафферентации (отсутствие связи с подчиненными тканями), вследствие чего возникает центральная сенситизация нейронов (нейронов третьего порядка – в таламусе).

Образование генераторов в первичных ноцицептивных реле может происходить под влиянием ноцицептивной стимуляции с периферии. Так, различные виды перевязки седалищного нерва (несколькими лигатурами, частичная перевязка седалищного нерва) могут также вызвать болевой синдром.

Представляет интерес сопоставление деятельности ГПУВ в центральных отделах системы болевой чувствительности с активностью периферических структур, способных продуцировать интенсивную ноцицептивную стимуляцию. Такую стимуляцию производят сенситизированные ноцицепторы, регенирирующие аксоны с концевыми колбами роста, демиелинизированные участки нервных волокон, эктопические очаги в поврежденных нервах. Более сложным периферическим образованием является неврома, возникающая из хаотически разросшихся афферентных волокон, представляющая собой источник патологически усиленной и продолжительной ноцицептивной стимуляции. Эти свойства невromы связаны с увеличением числа натриевых каналов в образующие её нервных окончаниях и с активностью альфа-адренорецепторов (из-за чего неврома активируется эндогенным адреналином) и возможностью перекрестного возбуждения

нервных волокон. Активность невроны подавляется антиконвульсантами, снижающими натриевый ток через клеточные мембраны. Группы гиперактивных нейронов спинальных ганглиев способны осуществлять возбуждающие несинаптические влияния друг на друга (перекрестное возбуждение), развивать и поддерживать кратковременную и усиленную синхронизированную активность. Эта активность зависит от влияний с поврежденных нервов, а также разросшихся в условиях патологии синаптических окончаний, обволакивающих некоторые нейроны ганглиев (установление новых контактов).

Возникший в афферентном входе (дорсальные рога) спинного мозга ГПУВ сам по себе неспособен вызвать патологическую боль. Локальный генератор может обусловить регионарные изменения, облегчение флексорного рефлекса, изменение активности мотонейронов и др.

Патологическая боль как страдание и как синдром возникают, если в процесс вовлекаются другие отделы болевой чувствительности, в частности, структуры головного мозга, ответственные за проявление чувства боли, ее перцепцию и эмоциональную окраску. Участие названных структур в формировании патологической боли заключается не просто в их ответах на поступающие ноцицептивные сигналы, как при физиологической боли. Тот отдел боль-проводящей системы, в котором возник ГПУВ, становится гиперактивным и приобретает способность изменять функциональное состояние других отделов системы проведения болевой чувствительности.

Под влиянием ГПУВ меняется функциональное состояние нейронов вышележащих уровней, повышается их возбудимость и появляется гиперактивность (Крыжановский Г. Н., 2009).

Из первично и вторично измененных образований системы обеспечения болевой чувствительности формируется новая патологическая единица – ПАС. Тот отдел системы болевой чувствительности, под влиянием которого формируется патологическая алгическая система, является первичной детерминантой. ПАС служит патофизиологической основой болевого синдрома, который представляет собой клиническое проявление деятельности ПАС.

Нервные волокна, проводники болевой чувствительности

Известна наиболее полная классификация нервных волокон с описанием высокодифференцированных функций, предложенная нобелевскими лауреатами 1944 года Джозефом Эрлангером и Гербертом С. Гассером (1937). Классификация основана на определении типа волокна, функции, его взаимосвязи со степенью миелинизации, средней скорости проведения импульса, среднего диаметра волокна (таблица 1).

В разработанной классификации в полной мере распределены все афференты и вегетативные проводники, участвующие в проведении болевой чувствительности, в процессах подавления боли, связанных с ней рефлекторных реакциях.

В последующей классификации (таблица 2), с учетом аналогичных критериев, подробно указано распределение

только афферентных проводников с закономерным соотношением убывания диаметра волокна и скорости проведения импульса (СПИ).

Таблица 1
Классификация нервных волокон по Эрлангеру-Гассеру

Тип волокон	Функция	Средний диаметр, мкм	Средняя скорость проведения, м/с
A α	Первичные афференты мышечных веретен, двигательные волокна скелетных мышц	15	100 (70-120)
A β	Кожные афференты прикосновения и давления	8	50 (30-70)
A δ	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 (15-30)
A γ	Кожные афференты температуры и боли	<3	15 (12-30)
B	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 (3-15)
C	Кожные афференты боли. Симпатические постганглионарные волокна (немиелинизированные)	1	1 (0,5-3,0)

Таблица 2
Функциональная классификация нервных волокон

Группа	Функция	Средний диаметр, мкм	СПИ, м/с
1	Первичные афференты мышечных веретен и от сухожильных органов	13	75 (70-120)
2	Кожные механорецепторы	9	55 (25-70)
3	Мышечные сенсоры глубокого давления	3	11 (10-25)
4	Немиелинизированные афференты боли	-	1 (0,5-3,0)

Классификация нервных волокон по Ллойд Ханту (Стоянов А. Н., 2014)

В одной из последних классификаций нервных проводников Warwick R., Williams P. (1973) выделены три класса волокон: А, В и С. А-волокна – соматические афферентные и афферентные миелинизированные нервные волокна, В-волокна – миелинизированные преганглионарные вегетативные волокна, С-волокна – немиелинизированные вегетативные и сенсорные волокна (Григорова И. А., Товажнянская Е. Л., 2008; Колоколов О. В. и соавт., 2014).

В модификации A. Paintal (1973) подробнее учитываются функциональные особенности волокон, их размеры и СПИ. Акцентируется внимание на афферентной, сенсорной функциях, а также при некоторых основных патологических процессах.

Класс А (миелинизированные волокна), афферентные, сенсорные.

Группа I. Волокна размером более 20 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульса до 100 м/с. Волокна этой группы несут импульсы от рецепторов мышц (мышечных веретен, интрафузальных мышечных волокон) и рецепторов сухожилий.

Группа II. Волокна размером от 5 до 15 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульсов от 20 до 90 м/с. Эти волокна несут импульсы от механорецепторов и вторичных окончаний на мышечных веретенах интрафузальных мышечных волокон.

Группа III. Волокна размером от 1 до 7 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульса от 12 до 30 м/с. Функцией этих волокон является болевая рецепция, а также иннервация волосных рецепторов и сосудов.

Класс А (миелинизированные волокна), эфферентные, двигательные.

Альфа-волокна. Более 17 мкм в диаметре, СПИ от 50 до 100 м/с. Они иннервируют экстрафузальные поперечнополосатые мышечные волокна, преимущественно стимулируя быстрые сокращения мышц (мышечные волокна 2-го типа) и крайне незначительно – медленные сокращения (мышцы 1-го типа).

Бета-волокна. В отличие от α -волокон иннервируют мышечные волокна 1-го типа (медленные и тонические сокращения мышц) и частично интрафузальные волокна мышечного веретена.

Гамма-волокна. Размером 2-10 мкм в диаметре, СПИ 10-45 см/с, иннервируют только интрафузальные волокна, т. е. мышечное веретено, тем самым участвуя в спинальной саморегуляции мышечного тонуса и движений (кольцевая связь γ -петли).

Класс В – миелинизированные преганглионарные вегетативные. Небольшие нервные волокна, около 3 мкм в диаметре, СПИ от 3 до 15 м/с.

Класс С – немиелинизированные волокна, размерами от 0,2 до 1,5 мкм в диаметре, со СПИ от 0,3 до 1,6 м/с. Этот класс волокон состоит из постганглионарных вегетативных и эфферентных волокон, преимущественно воспринимающих (проводящих) болевые импульсы.

Все перечисленные классификации опираются на основные характеристики нервного волокна определяющие закономерности СПИ по нему (Минаева Н. Г., 2001).

Особенности функционирования нервного волокна

СПИ зависит от изменения разности потенциалов действия, что отражается на величине ее амплитуды, и прямо пропорционально диаметру проводника (изменение сопротивления).

Импульс может распространяться в любом направлении. Естественное распространение является ортодромным (афферентное, эфферентное в зависимости от проводника). В тоже время, обратное направление возбуждения – антидромное, которое редко регистрируется в организме, чаще наблюдается в проводниках ВНС, а также легко вызывается в эксперименте (Шухов В. С, 2000; Арманас О. В., Котов А. А., 2001).

Импульсы по каждому проводнику проводятся индивидуально изолировано.

Возбуждение всегда бездекрементное (не затухающее). Оно инициируется деполяризацией мембраны до определенного «критического» уровня, а затем потенциал действия регенеративно возникает в виде перпендикулярно направленного ионного перемещения в слоях мембраны нейрона.

Толщина проводника зависит от диаметра аксона и степени его миелинизации. В процессе роста волокна вытягивается мезаксон - внутренний слой мембраны леммоцита с обращением последнего вокруг осевого цилиндра с оттесненным ядром. Наружные витки обозначаются как неврилема – швановская оболочка с наличием узловых перехватов Ранвье в местах границы этой клетки. В ЦНС такая миелинизация осуществляется за счет олигодендроцитов.

Миелинизация – ключевой фактор увеличения СПИ. Это положение имеет большое значение в процессах передачи и характеристиках ощущений болевого импульса (например, наличие быстропроводящих миелинизированных и медленно проводящих немиелинизированных волокон, которые передают различную информацию для обработки в ЦНС.

Основа развития спонтанной боли (стимулзависимой) – активация первичных С-афферентов в виде потенциала действия на мембране с помощью ионного насоса (транспорта Na^+) натриевых каналов. Существуют два типа таких каналов: чувствительные и нечувствительные к тетродоксину (TTX-R).

Первый тип расположен на всех нейронах ПНС. Второй – только на специальных ноцицептивных нейронах. Последние медленно активируются и вовлекаются в патологический процесс.

При повреждении нерва, повышается плотность натриевых каналов, что ведет к развитию очагов эктопической активности в нейроне. Интактные нейроны также начинают генерировать эктопические разряды, за счет активации тетродон-нечувствительных натриевых каналов.

Ощущение боли в ответ на неболевое раздражение определяется, как аллодиния и связано с проведением импульсов от низкопороговых механорецепторов по быстропроводящим миелинизированным А β -волокам.

Основными алгическими проводниками от свободных нервных окончаний к нейрональной системе заднего рога являются А-дельта и С-волокна. Образуют дорзальный канатик - тракт (маргинальную зону) Лиссауэра.

А-дельта – проводят «быструю» боль (в зоны I пластины и желатинозной субстанции, II и III пластин по Rexed). Безмиелиновые С-волокна проводят «медленную» боль к II и III пластинам посредством межнейрональных связей с нейронами I и IV пластин и на α -моторные нейроны переднего рога.

Стимулзависимая боль может быть симпатически обусловленной. При этом на мембранах поврежденных и не поврежденных С-волокон появляются α -адренорецепторы, которых в норме нет. Последние чувствительны к циркулирующим катехоламинам (КА), выделяющиеся из терминалей постганглионарных симпатических проводников.

Помимо этого, симпатические волокна прорастают в узел заднего корешка, «оплетают» тела нейронов, т.о. активация симпатических терминалей повышает активность чувствительных волокон.

С поражением немиелинизированных С- и тонких А-δ волокон связано развитие алгических полинейропатий и ассоциация с острой, жгучей, колющей болью.

Нарушение вибрационной чувствительности, парестезии, двигательные расстройства преимущественно связаны с поражением толстых миелинизированных волокон.

В плане морфологии вегетативной системы известно, что преганглионарные симпатические проводники преимущественно относятся к тонким миелинизированным В-волокам. Однако некоторые аксоны относятся к немиелинизированным С-волокам, которые покидают спинной мозг в составе передних корешков и белых соединительных ветвей и оканчиваются в паравертебральных ганглиях (ПСС). От них отходят тонкие немиелинизированные постганглионарные аксоны С-типа, которые направляются к органам в составе серых соединительных ветвей.

Различия между белыми и серыми волокнами зависят от относительного количества миелинизированных аксонов.

Болевая рецепция

Ноцицепторы - специфические рецепторы, при возбуждении которых возникают болевые ощущения. Это свободные нервные окончания, которые могут быть

расположены в любых органах и тканях и связаны с проводниками болевой чувствительности. Большинство ноцицепторов имеет двойной механизм возбуждения, т. е. могут возбуждаться под действием повреждающих (контактных) и неповреждающих (дистантных) агентов.

Ноцицепторы делятся на механорецепторы, воспринимающие механические повреждающие воздействия, и хеморецепторы, воспринимающие изменения уровня некоторых биологически активных веществ.

Механорецепторы:

- располагаются в коже, слизистых оболочках, эпидермисе, мышцах, суставах;
- возбуждаются механическими раздражителями (или повреждающими факторами), тепловыми раздражителями (до 40°C);
- импульсы поступают в ЦНС по волокнам группы А, от рецепторов эпидермиса - по волокнам группы С;
- обеспечивает целостность покровов.

Хеморецепторы:

- располагаются в коже, подкожножировой клетчатке, внутренних органах, наружной стенке сосудов, мышцах;
- возбуждаются под действием механических раздражителей охлаждения и нагревания (14°C и выше), растяжении полых органов;
- импульсы поступают в ЦНС по волокнам группы С;
- регулируют процессы тканевого дыхания.

Нейрохимические механизмы болевой чувствительности

Нейротрансмиссия определяется как передача нервного импульса от одного нейрона к другому через синапс путем выделения медиатора в синаптическую щель, вызывающего ответную реакцию в другом нейроне.

Рецепторы нейротрансмиттеров (НТ), реагирующие на медиаторы - трансмембранные протеины, расположенные на постсинаптической поверхности клетки - мишени. Выделяют:

Ионотропные рецепторы - формируют канал для прохода ионов, когда они связывают трансмисмиттер.

Метаботропные рецепторы - взаимодействуют с системами вторичного мессенджера.

Трансмиссия в электрических синапсах стереотипна и практически мгновенна.

Химическая (специализированная форма секреции) – довольно сложная, включает медленное и быстрое высвобождение НТ, количество которых в настоящее время насчитывает около 100. Имеет значение длительность высвобождения и объем НТ. Помимо этого клетка-мишень располагается на расстоянии, что обуславливает т.н. синаптическую задержку.

Действительный НТ должен синтезироваться нейроном в достаточном количестве, концентрироваться в нервных окончаниях и при возбуждении нейронов, легко удаляться от мишени.

Нейротрасмиттеры делятся на:

Нейромедиаторы, которые осуществляют прямую передачу импульса (определяют функциональное состояние постсинаптической клетки). Главные аминокислоты - глутамат, аспартат, ацетилхолин (открывает быстрые Na^+ -каналы)

Нейромодуляторы модифицируют эффекты нейромедиаторов (могут образовываться и глией). Эффекты - более сложные (белковые рецепторы медленные).

Нейромодуляторы, являясь НТ, опосредуют свой эффект не через ионы, а через метаболитные рецепторы - нейростероиды.

Различают возбуждающие и тормозные НТ.

По химической структуре НТ могут быть: аминокислотами, аминами, нейропептидами, стероидами, нуклеозидами и нуклеотидами.

НТ связываются со своими специфическими рецепторами проходя через синаптическое пространство. Синаптическая щель имеет ширину 10-50 нм (не у млекопитающих встречаются около 2 нм - электрические синапсы).

В одном синапсе могут быть идентифицированы несколько медиаторов (например, один расширяет сосуды, другой – стимулирует эффекторные клетки), что позволяет точнее управлять работой подчиненных клеток. Гипотеза Дейла предполагает наличие в одном синапсе одного возбуждающего и другого тормозного НТ (Тарасова О. С., Родионов И. М., 2002).

Внутри клетки поступает только сигнал, т.к. нет необходимости проникновения НТ через мембрану.

Рецепторы НГ – регуляторные субъединицы быстрых ионных каналов (Na^+ или Cl^-).

Важный класс нейромодуляторов - моноамины: *КА* и индолилалкиламины. *КА* синтезируются из аминокислоты тирозина. Обеспечивают функционирование САС.

Нейрохимические механизмы раздражения ноцицепторов достаточно изучены. Их основным стимулятором является брадикинин. В ответ на повреждение клеток, в области ноцицептора происходит выделение медиаторов воспаления: простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, ионов калия и водорода.

Простагландины и лейкотриены сенсibiliзируют ноцицепторы к кинамам, а калий и водород облегчают их деполяризацию и возникновение в них электрического афферентного сигнала, причем возбуждение будет распространяться не только афферентно, но и антидромно, в соседние терминали. Это приведет к секреции субстанции Р из нервных окончаний в этой области.

Субстанция Р – это нейропептид, состоящий из 11 аминокислот, который синтезируется и выбрасывается первыми нейронами в периферических тканях и в задних рогах спинного мозга. Активируя рецепторы, субстанция Р облегчает передачу импульса по путям проведения болевой чувствительности, вызывает сенситизацию ноцицепторов, высвобождение гистамина из тучных клеток, серотонина из тромбоцитов. Кроме того, субстанция Р является мощным вазодилататором и хемоаттрактантом для лейкоцитов.

Вблизи ноцицепторов, как правило, располагаются симпатические норадренергические постганглионарные нервные окончания, которые способны модулировать чувствительность ноцицепторов.

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что ноцицепция состоит из ряда последовательных физиологических процессов:

ТРАНСДУКЦИЯ - процесс, при котором болевое воздействие трансформируется в виде электрической активности на нервных окончаниях первичных афферентных чувствительных волокон.

При этом, активация ноцицепторов (*A δ – механорецепторы высокого порога, A δ – механотермальные, C – полимодальные*) возникает посредством медиаторов боли - алгогенов, которые избирательно связываются с соответствующими рецепторами на мембране периферических терминалей ноцицепторов, что в свою очередь, приводит к изменению проникновения Ca^{2+} , Na^{+} через соответствующие ионные каналы.

Патогенетически формирование боли является вариантом асептического воспалительного ответа с пусковым механизмом в виде нарушения целостности клеточных мембран. Из них (с участием фосфолипазы A_2) выделяется арахидоновая кислота, которая утилизируется при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ) до простогландина E_2 (ПГЕ $_2$) и именно он определяет степень ответа и выраженность боли.

ТРАНСМИССИЯ - передача ноцицептивной информации в вышележащие интегративные центры по Аδ- и С-волокам в спинной мозг, ствол мозга и на центральные нейроны.

МОДУЛЯЦИЯ – модификация ноцицептивной трансмиссии модифицируется под влиянием нейрональных воздействий.

В клетках спинных ганглиев афферентный сигнал вызывает образование нейропептидов играющих роль нейромодуляторов (вещество Р, кальцитонин-геннореактивный пептид), глутамат и др. аминокислоты), которые попадают в спинной мозг, ствол и др. Их роль нейромодуляция болевых реакций возбудимости ЦНС, регуляции кровообращения – участ. в реакциях возбудимости ЦНС и наряду с САС - регуляции кровообращения.

Модуляция боли может быть центральной и периферической, и выражаться как в усилении восприятия болевого ощущения, так и в подавлении.

Периферическая модуляция. При повторной стимуляции чувствительность ноцицепторов и их нейронов возрастает (феномен сенситизации). Сенситизация может проявляться усилением нейрональной реакции на ноцицептивный стимул, а также появлением болевой реакции на другие стимулы. Сенситизация ноцицепторов сопровождается снижением порога возбуждения, увеличением частоты импульсации при стимуле той же интенсивности, сокращением латентного периода, а также спонтанной активацией после прекращения стимуляции. Например, даже легчайшее прикосновение к ожоговой поверхности крайне болезненно. Это явление получило

название первичной гипералгезии, и опосредуется аллогенами (гистамином, серотонином, брадикинином, простагландином E_2 , простацклином), которые освобождаются из поврежденных тканей.

Центральная модуляция боли (облегчение восприятия).

Существует 3 механизма центральной сенситизации:

1. «Реакция испуга» и сенситизация вторых нейронов пути болевой чувствительности.
2. Расширение рецепторных полей. Вторые афферентные нейроны, расположенные в задних рогах, расширяют свои рецепторные поля таким образом, что окружающие их нейроны отвечают на те стимулы, к которым были до того нечувствительны.
3. Гипервозбудимость сгибательных рефлексов.

Нейромедиаторами центральной сенситизации являются субстанция P, пептид гена, родственной кальцитонину, вазоактивный интестинальный полипептид, холецистокинин, ангиотензин, аланин, а также активирующие аминокислоты – L- глутамат и L- аспартат.

На мембране нейронов находятся рецепторы, связанные с G-белком. Нейромедиаторы взаимодействуют с этими рецепторами, что изменяет возбудимость мембраны нейрона. Тонкие механизмы этого взаимодействия включают активацию внутриклеточных вторичных мессенджеров. В результате этого происходят фосфорилирование белков и высвобождение ионов кальция, что, в свою очередь, приводит к активации фосфолипазы A_2 , усилению превращения фосфатидилхолина в

арахионовую кислоту, с последующим увеличением образования простагландинов (Рис. 3).

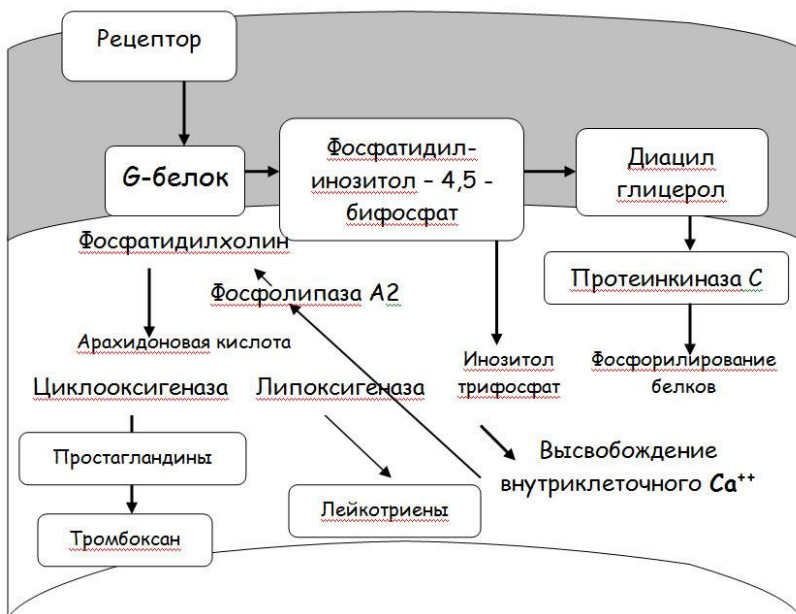


Рис. 3. Схематическое изображение нейрорепатохимических взаимодействий в процессе модуляции болевого импульса

Следовательно, нестероидные противовоспалительные средства (ингибиторы ЦОГ) будут эффективны для достижения анальгетического эффекта на уровне спинного мозга.

В последнее время указывается на возможное участие в передаче болевого импульса L-глутамата и L-аспартата. Они, активируя NMDA– (N–метил D-аспартат) и не NMDA–рецепторы, играют важную роль в поддержании «реакции испуга». Полагают, что эти аминокислоты в значительной степени ответственны за индукцию и поддержание центральной сенситизации. Активация NMDA–рецепторов увеличивает

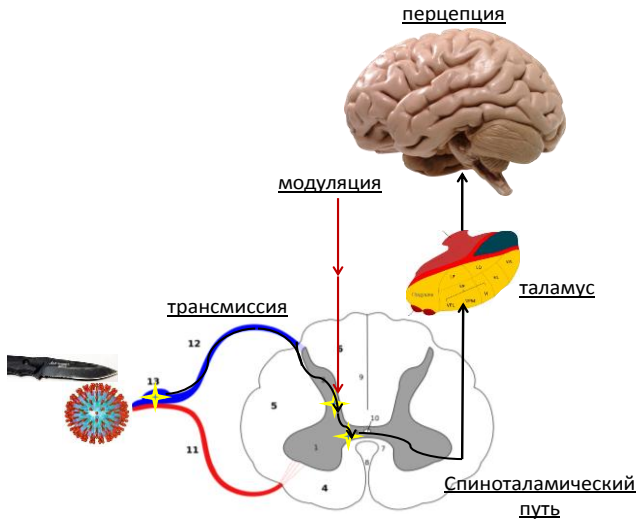
концентрацию внутриклеточного кальция в спинномозговых нейронах и активизирует фосфолипазу A_2 , которая катализирует превращение фосфатидилхолина в арахидоновую кислоту, из которой в дальнейшем образуются простагландины. Фосфолипаза C катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата на инозитолтрифосфат и диглицерол, которые и являются вторичными мессенджерами.

Кроме того, активация NMDA–рецепторов индуцирует синтазу оксида азота (NO). NO и простагландины облегчают высвобождение возбуждающих аминокислот в спинном мозге. В случае гиперпродукции NO может диффундировать из клетки, где был выработан, и становится токсичным для других клеток, не имеющих NO-синтазы и других внутриклеточных механизмов защиты. NO в высоких концентрациях (образованный вследствие гиперстимуляции NMDA–рецепторов возбуждающими аминокислотами) может воздействовать на малые энкефалинергические интернейроны, которые блокируют вход ноцицептивной информации («контроль входных ворот»). В связи с этим интенсивная патологическая стимуляция не контролируется нейронами заднего рога, что вызывает развитие гипералгезии.

Установлены факты образования различных медиаторов в зависимости от характера болевого воздействия. Так, при механическом и химическом воздействиях в качестве медиатора выступает субстанция P, а при термической травме – соматостатин.

ПЕРЦЕПЦИЯ (восприятие). Познавательный процесс отражения предмета/явления в целом при воздействии на органы чувств. Можно расценивать как финальный процесс, при котором трансдукция, трансмиссия и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль (Anand K. J. S. et al., 1996; Rivest C. et al., 1998).

Когда перцептивный образ сформирован, происходят опознавательные действия (сличение, идентификация; Рис 4).



Ноцицептивная реакция на “ввод” сенсорной информации

Рис. 4. Согласно механизмов ноцицептивных реакций в ЦНС (Rivest C. et al., 1998).

Морфофункциональные особенности контроля боли

Для успешного функционирования организма и адекватных контроля и ответа на боль, необходимо динамическое равновесие болевой и антиболевой систем.

Антиноцицептивная (обезболивающая) система (АНЦС) – это совокупность нервных структур и гуморальных факторов, ограничивающих развитие болевых ощущений. Баланс между ноцицептивной и АНЦС определяет индивидуальный болевой порог индивидуума. Антиноцицептивные нервные центры располагаются в структурах ретикулярной формации (РФ), таламуса и коры мозга. Нейромедиаторами в этих центрах являются серотонин, норадреналин (НА), ГАМК, эндорфины и энкефалины.

Эндорфины накапливаются в гипоталамусе, при необходимости поступают в СМЖ и плазму. Таким образом обеспечивается контакт с опиоидными рецепторами на всех уровнях ноцицептивной системы. Эндорфины преимущественно локализованы в ЦНС (задние рога спинного мозга, РФ, гипоталамус, фронтальная кора). Опиоидные пептиды способны угнетать образование ряда аллогенных веществ. Подавляя боль, практически не затрагивают другие сенсорные модальности. Такая сенсорная «специфичность» связана с наличием соответствующих рецепторов. Т.о. можно утверждать, что основной функцией рассматриваемой системы является поддержание определенного порога боли. Тормозные влияния

на уровне интернейронов не допускают перегрузки ноцицептивной и другой сенсорной информации.

Существование сеотонинергических механизмов АНЦС доказывает избыток этого НТ перед приступом «серотониновой» головной боли сопровождающийся вазоконстрикцией и снижением концентрации серотонина. Разрушение структур содержащих определенный уровень этого НТ (ядра шва, центральное околопроводное вещество) ведет к гипералгезии.

Между опиоидными и серотонинергическим механизмами АНЦС существует синергизм в регуляции болевого порога, однако серотонин тормозит только болевую афферентацию не касаясь других сенсорных модальностей.

Адренергические механизмы реализуются с участием НА, дофамина.

При сильном болевом воздействии НА активирует зоны ствола мозга и гипоталамуса, чем подавляет эмоционально-поведенческие и гемодинамические проявления боли. При этом, быстро изменяется порог болевой чувствительности и успешно выделяются или пренебрегаются опасные раздражители.

Адренергические и серотонинергические системы тесно взаимодействуют между собой.

Болевая активация дофаминергической системы усиливает морфинную анестезию.

Холинергические механизмы обезболивания обеспечиваются активацией этой системы, усиливающую

морфинную анестезию. Стимуляция высвобождения опиоидных пептидов.

ГАМК-ергическая система – подавляет эмоционально-поведенческие реакции на боль. Обеспечивает адаптацию к болевому стрессу. Известно, что эффект наркотических анальгетиков более выражен при сочетании с ГАМК-содержащими препаратами (баклофен, депакин).

Для научного и практического изучения механизмов формирования боли большое значение имело открытие в 1974-1975 гг. опиатных рецепторов и медиаторов, реагирующих с рецепторами в различных отделах мозга. Нейромедиаторы (мет-и лейэнкефалины, эндорфины), так называемые опиоидные пептиды, реагирующие с опиатными рецепторами, подавляют боль, вегетативные и эмоциональные реакции. Это открытие позволило получить более четкое представление о механизмах аутоалгезии при болевом синдроме и развитии абстиненции при наркоманиях.

Экзогенные опиаты связывают опиатные рецепторы, подавляя действие эндорфинов, что приводит к резкой недостаточности и истощению эндогенных опиатных систем, нарушению их рецепции. Весьма перспективно, по-видимому, применение антагонистов опиоидных пептидов (налуксон) при нарушении кровообращения у больных с геморрагическим и септическим шоком. Установлена связь опиоидных пептидов с биологически активными веществами, в том числе с кининами и простагландинами (Кольман Я., Рем К., 2000; Katzung, B.G., 2003).

В связи с открытием опиатных рецепторов и эндогенных опиоидных пептидов возник вопрос о существовании (кроме двух известных - холинергической и адренергической) еще одной системы нейрорегуляции - пептидергической. В настоящее время это открытие внедрено в клинко-физиологическую практику, а реализация его весьма перспективна в плане изучения уровня эндогенных опиоидных пептидов, что необходимо для определения выраженности боли и эффективности анальгезии для теоретического обоснования эмпирически доказанной анальгетической эффективности различных методов рефлексотерапии. Открытие опиатных рецепторов мозга позволило эпидурально применять наркотические анальгетики и синтезировать опиатные пептиды как мощное средство для борьбы с болью (даларгин).

Уровни влияния АЦНС на перцепцию

Сегментарный контроль – результат баланса активности различных по своей модальности афферентных проводников. Предполагается активное участие желатинозной субстанции в структуре «воротного контроля», регулирующего интенсивность патологической импульсации. Подробные проекции и взаимодействия структур АЦНС на уровне спинного мозга описаны выше.

Проведение болевого импульса в спинном мозге может быть ингибировано сегментарной активностью непосредственно на уровне спинного мозга, а также нисходящими влияниями из

супраспинальных центров, то есть существует сегментарное и супраспинальное ингибирование.

Сегментарное ингибирование заключается в том, что активация крупных афферентных волокон, опосредующих эпикритическую чувствительность, ингибирует активность нейронов широкого динамизма и проведение импульсов по спиноталамическому пути. Тормозными медиаторами являются аминокислоты: глицин и ГАМК, оказывающие тормозный трансмиссивный эффект в дорзальном роге за счет пре- и постсинаптического действия. Существуют два вида ГАМК рецепторов: ГАМК_А, активация их ведет к увеличению проницаемости мембраны нервной клетки для ионов хлора, и ГАМК_В, активация которых ведет к повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия и блокирует выход кальция из внеклеточных депо, опосредованно влияя на активность фосфолипазы A₂

Активация глициновых рецепторов также увеличивает проницаемость мембраны нервной клетки для ионов хлора, стимулирует N-метил-D-аспаратные рецепторы, поэтому эффекты, которые он дает, сложнее эффектов ГАМК.

Аденозин также модулирует ноцицептивную активность в задних рогах спинного мозга. Известны A₁-рецепторы, активация которых ингибирует аденилатциклазу и A₂-рецепторы, стимуляция которых, напротив, ее активирует. Таким образом, аденозин оказывает антиноцицептивный эффект в задних рогах спинного мозга через A₁-рецепторы.

Надсегментарный контроль – сложное взаимодействие структур и их нисходящие влияния на нижележащие уровни. При разрушении некоторых из них возникает усиление боли. Описана роль соматосенсорной коры в подавлении защитных и соматовегетативных рефлексов на боль.

Кора. Как *первая ступень АНЦС* имеет обратные связи с таламусом, гипоталамусом, РФ, ЛС, вегетативными, нейроэндокринными, двигательными центрами, посредством которых контактирует со спинным мозгом, а затем через эфферентные вегетативные волокна с регулирующими органами и системами.

Помимо ЛС, совместно с таламусом, гипоталамусом, РФ реализует ответ на боль в виде эмоций, осознанных мотиваций ликвидации и поведения в соответствии с характеристиками боли. Формирует стратегию коррекции повреждения. Активирует механизмы памяти для избегания алгических событий и закрепляет такой опыт (Шиффман Х. Р., 2003; Крыжановский Г. Н., 2002; Яхно Н. Н. и соавт., 2008; Хомутов А. Е., Кульба С. Н., 2010).

Вторая ступень АНЦС включает в себя ретикулярную формацию, гипоталамус и лимбико–гипоталамические структуры.

РФ - сетчатое образование - важный пункт на афферентном пути спиноретикулярного тракта соматосенсорной системы. Формирует полисистемную конвергенцию, характерную для нейронов РФ, контролирует деятельность спинальных релейных нейронов и интернейронов связанных с волокнами малого диаметра.

Функция РФ – передача афферентных сигналов, аффективно-эмоциональная окраска болевых сигналов и др.

Волокна из разных областей коры (восприятие боли, контроль за предел сенсорной информации исполнителями различных уровней) проецируется на РФ. Т.о. когнитивные процессы влияют на активность ретикулоспинальной системы, в т.ч. на воротный (сегментарный контроль) через кортикоспинальные волокна.

Контроль над аффективным входом в РФ осуществляет ряд ее ядер – «ростровентральный ствол», раздражение которого оказывает обезболивающий эффект с угнетением реагирования нейронов заднего рога спинного мозга на болевые импульсы.

Анальгезирующий эффект отмечен при раздражении вентробазальных и дорсомедиальных ядер гипоталамуса.

Выделяют три механизма контроля болевой чувствительности на этом уровне:

- гипоталамус оказывает нисходящее тормозное влияние на конвергентные нейроны спинного мозга, где сходятся ноцицептивные импульсы. Раздражение ядер гипоталамуса вызывает также торможение фоновой активности IV, V пластин спинного мозга по Редексу;
- гипоталамус активирует первый уровень контроля болевой чувствительности (центральное серое вещество, большое ядро шва);
- гипоталамус тормозит ноцицептивные нейроны таламуса. За счет этого уровня происходит дифференцирование реакций организма на «полезные» и «вредные» раздражители

внешней и внутренней среды организма, требующие быстрой ответной реакции организма.

При участии гипоталамуса реализуются эмоциональные и вегетативные компоненты болевой чувствительности.

Ствол мозга - *третья ступень АНЦС* и следующая релейная станция перцепции афферентного потока. Комплекс структур, расположенных в продолговатом и среднем мозге, включающих центральное серое вещество, которое окружает водопровод мозга, РФ и большое ядро шва.

Стимуляция центрального серого вещества вызывает у человека аналгезию всего тела. Аксоны этих нисходящих путей оказывают ингибирующее влияние, как пресинаптическое (на первые нейроны путей проведения болевой чувствительности), так и постсинаптическое (на вторые и вставочные нейроны). Антиноцицептивное действие опосредовано через α_2 -адренорецепторы, серотониновые рецепторы, а также μ -, δ -, κ - опиатные рецепторы. Стимуляция этих рецепторов открывает калиевые каналы и ингибирует высвобождение кальция из внеклеточных депо.

К вегетативным «центрам» ствола относят ряд ЧН (III, VII, IX, X пар) как специализированные участки РФ (симпатические второго порядка). Последняя имеет тесную связь с гипоталамусом, ЛС, зрительными буграми и осуществляет рефлекторную деятельность, реализацию поведенческих реакций в т.ч. связанных с ноцицепцией/антиноцицепцией, проводниковую и

ассоциативную функцию между всеми заинтересованными структурами этих систем.

При первичной физиологической боли возникает реакция общего типа – активируются нейронные группы ствола, что подготавливает нервную систему к болевому реагированию – важному фактору адаптации.

Т.о. в перцепции ноцицептивного потока участвуют усиливающие системы (дублируются на различных уровнях) и ингибирующие механизмы при этом они сопряжены между собой на всех уровнях организации болевого реагирования с масштабным участием вегетативной системы (Пейпец Дж., 1962; Циркин Н. А., Цапок В. М. , 2007; Donkelaar H. J., 2011; Moroz V. V. et al., 2011).

Кроме того, существует эндогенная опиоидная система, которая тормозит, в первую очередь, стрессорную активацию в гипоталамусе, ингибирует активность центров гнева, активирует активность центра наград, вызывая через ЛС изменение эмоционального фона, подавляя отрицательные эмоциональные корреляты. Эндогенная опиоидная АНЦС представлена главным образом в структурах ядра шва и РФ и реализует свои эффекты при участии метионин–энкефалина, лейцин–энкефалина и β -эндорфинов. Эти опиоиды оказывают пресинаптическое действие, вызывая гиперполяризацию первых нейронов и ингибируя высвобождение субстанции Р; они также обеспечивают некоторое постсинаптическое ингибирование. Экзогенные опиоиды (наркотические анальгетики) оказывают постсинаптическое ингибирующее действие главным образом на вторые и вставочные

нейроны в студенистом веществе. Антагонистами эндогенных и экзогенных опиоидов, являются налоксон и налорфин.

Каждая из указанных анальгетических систем (опиатной, моноаминергической, холинергической, ГАМК-ергической, гормональной и нервной) функционирует не изолированно, а в тесной связи и зависимости друг с другом и другими системами, что позволяет как подавлять боль, так и избегать ее.

На рис. 5 указаны основные элементы нисходящего пути противоболевого реагирования. От околопроводного серого вещества (1) спускаются первые эфферентные энкефалин-секретирующие волокна, заканчивающиеся в ядрах шва (2).

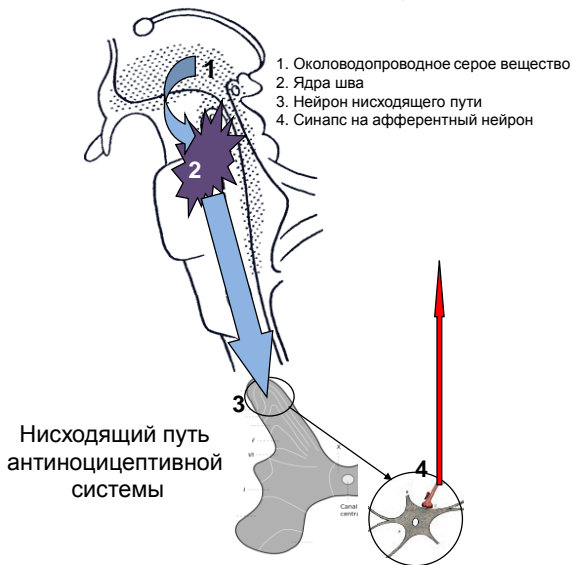


Рис. 5. Схема нисходящего пути антиноцицептивной системы

Волокна второго нейрона (2) - ядер шва (*серотонинергический*) заканчиваются в задних рогах спинного мозга на *энкефалинергическом* нейроне нисходящего пути.

Третий нейрон (3) опосредует ряд эффектов энкефалина: уменьшение секреции медиатора болевого пути (глутамата, вещества Р). Торможение/блокирование болевой импульсации за счёт пресинаптического торможения, взаимодействие между болевой импульсацией и импульсацией по путям тактильного, температурного чувства через нейроны (SG) желатинообразной субстанции. Эти нейроны возбуждаются потоком температурной и тактильной чувствительности и вызывают пресинаптическое торможение второго нейрона болевого пути.

Патофизиологические аспекты болевого синдрома

Существующие в настоящее время представления о физиологической и патологической боли требуют дополнений с позиций современной концепции о развитии реакций адаптации и дезадаптации на действие чрезвычайных раздражителей, вызывающих болевой синдром и угрожающих гомеостазу.

Долгое время ведутся дискуссии о характере кардинальных отличий между нормой и патологией, реакциями компенсации и повреждения, здоровьем и болезнью, которые пока не привели к единству формулировок. Точно также не представляется возможным провести четкую грань между физиологической и патологической болью. В ведущих руководствах по физиологии и патологии делается акцент на том, что физиологическая боль возникает в условиях нормы и играет роль важнейшего

защитного механизма. Следует отметить, что чувство боли не возникает само по себе, а инициируется либо на фоне патологической афферентации из зоны повреждения периферических тканей (рецепторный тип боли), либо может быть обусловлено раздражением проводящих путей (проводниковый тип боли), либо формированием ГПУВ в структурах ЦНС, сопровождающегося повышением чувствительности нейрональных структур головного и спинного мозга к субминимальным и минимальным раздражителям (центрогенный тип боли).

Согласно современным взглядам, главное отличие патологической боли от физиологической заключается в том, что она формируется, как правило, при локализации патологии в тех или иных структурах ЦНС, то есть осуществляется измененной системой болевой чувствительности и обеспечивает развитие преимущественно реакций дезадаптации, повреждения.

Понятие «боль» является многокомпонентной категорией, включающей в себя не только реакцию ощущения боли, но и совокупность локальных и системных метаболических и функциональных сдвигов, сопутствующих боли. В случае развития болевого синдрома, безусловно, изменяются гормональный, цитокиновый, эмоциональный статусы организма. При этом изменяются нервно–гуморальные и рефлекторные влияния на различные внутренние органы и системы (например, сердечно–сосудистую, дыхательную, мышечную, коагуляционный потенциал и реологические свойства крови, ее клеточный состав и т.д.; см. Рис. 1).

Болевая реакция близка по характеру к чувству страдания: ее физиологический или патологический характер чрезвычайно индивидуален и зависит от влияния многих факторов:

- 1) места и степени поражения ткани и, соответственно, интенсивности и длительности образования биологически активных веществ (гистамина, кининов, субстанции Р, простагландинов, лейкотриенов, ионов калия и водорода и др.);
- 2) интенсивности образования эндогенных анальгетических веществ (энкефалинов, эндорфинов, глицина, серотонина, дофамина, ГАМК и т.д.);
- 3) конституциональных особенностей нервной системы;
- 4) состояния гормонального баланса в момент действия болевого раздражителя;
- 5) функционального состояния различных внутренних органов и систем, коагуляционного потенциала и реологических свойств крови в момент ноцицептивного воздействия;
- 6) характера сдвигов неспецифической резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты, предшествующих и сопутствующих действию болевого раздражителя;
- 7) изменений электролитного, водно-солевого и кислотно-основного состояния, степени возбудимости клеток различных органов и систем и т.д..

Вышеизложенное делает очевидным тот факт, что один и тот же по силе, продолжительности и особенностям действия раздражитель может вызвать при благоприятном сочетании развитие физиологической боли с преобладанием реакций

адаптации. В то же время при истощении исходных механизмов специфической и неспецифической резистентности то же самое болевое воздействие приведет к превалированию реакций повреждения.

Важно также и то, что практически невозможно провести четкой грани между реакциями адаптации и дезадаптации, формирующимися у одного и того же индивидуума. Соответственно, трудно отдифференцировать в сложной биологической системе отличия физиологической и патологической боли. При усилении и удлинении действия раздражителя реакции адаптации быстро трансформируются в реакции повреждения. В связи с этим определение характера развития боли (физиологической или патологической), возникающей в ответ на один и тот же раздражитель, сугубо индивидуально.

Вызывает определенные возражения и укоренившаяся в современных руководствах по физиологии и патофизиологии точка зрения о том, что патологическая боль является следствием только патологических сдвигов структуры и функции определенных отделов ноцицептивной системы. Безусловно, образование и деятельность ГПУВ в каком-либо отделе ноцицептивной системы, недостаточность тормозных процессов в различных участках ЦНС могут привести к формированию патологической боли.

Однако нельзя назвать физиологической боль, которая возникает в ответ на действие чрезвычайных болевых раздражителей при отсутствии исходных структурных и

функциональных изменений системы болевой чувствительности. При этом формируются достаточно быстрое истощение пула гормонов адаптации в связи с интенсификацией их метаболизма в тканях при болевом стрессе, развитие шокового синдрома.

В ряде случаев (головная, зубная боль и т.п.) не наблюдается субъективных ощущений адаптации к боли, а наоборот, формируется сенситизация ноцицепторов в зоне воздействия.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что физиологическая боль формируется при следующих условиях:

- 1) При отсутствии структурных и функциональных изменений в различных отделах ЦНС, в частности, ноцицептивных, предшествующих действию раздражителя.
- 2) При адекватном образовании и высвобождении медиаторов боли (гистамина, кининов, субстанции P, простагландинов, лейкотриенов, ионов калия и водорода и др.) в зоне воздействия повреждающего фактора.
- 3) При пропорциональном ноцицептивному воздействию выбросе основных гормонов адаптации (адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов) и активации САС.
- 4) При адекватной активности АНЦС и освобождении должного количества эндогенных анальгетиков (энкефалинов, эндорфинов, глицина, серотонина, дофамина, ГАМК и т.д.).
- 5) Физиологическая боль обычно кратковременна и немедленно проходит после прекращения действия болевого раздражителя.

Следует отметить, что физиологическая боль, как правило, бывает острой и при ряде неблагоприятных факторов может трансформироваться в патологическую боль.

Патологическая боль может быть как острой, так и хронической, она обуславливает развитие структурно–функциональных изменений и повреждений в сердечнососудистой системе, во внутренних органах, в системе микроциркуляции, последствием которых являются дистрофия тканей, нарушение вегетативных реакций, изменения деятельности нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

Хроническая боль обусловлена сочетанием периферических, центральных и психологических факторов.

Периферически-центральными и центральными механизмами хронической боли являются:

- 1) Спонтанная самоподдерживающаяся активность первых нейронов путей болевой чувствительности (например, при невринамах).
- 2) Выраженная механосенсибилизация, обусловленная длительным сдавлением нерва.
- 3) Демиелинизация может привести к «короткому замыканию» между ноцицептивными и ненотицептивными волокнами. В этом случае ненотицептивный стимул через поврежденный участок активирует ноцицептивное волокно (эфапатическая (контактная) передача, контакт между отростками нейронов без формирования типичного синапса).

- 4) Функциональная реорганизация рецепторных полей нейронов задних рогов: например, сенсорная импульсация из интактных областей тела подчеркивает или усиливает любой импульс из области повреждения.
- 5) Спонтанная электрическая активность клеток задних рогов или ядер таламуса.
- 6) Утрата сегментарного ингибирования в спинном мозге.
- 7) Утрата нисходящих антиноцицептивных влияний.
- 8) Повреждения таламуса или других супраспинальных антиноцицептивных структур.

У некоторых больных в периферических и центральных механизмах хронической боли главную роль играет симпатическая нервная система. У таких больных (рефлекторная симпатическая дистрофия, синдром деафферентации при отрыве или ампутации конечности, постгерпетическая невралгия) эффективным методом лечения является симпатическая блокада.

Психологические факторы и влияние окружающей среды, как правило, сочетаются с другими механизмами развития боли. Психогенные боли сопровождаются значительной тревожностью, страхом телесного ущерба, преждевременной утратой интереса к жизни.

Психологическими механизмами и факторами окружающей среды, способствующими возникновению хронической боли, являются:

- 1) Психофизиологические механизмы, когда эмоциональные факторы инициируют соматическую или

висцеральную дисфункцию (например, головные боли напряжения).

2) Привычное или целенаправленное поведение, при котором стандартные поведенческие реакции, следующие за небольшим повреждением, вознаграждаются определенным образом (например, внимание супруга).

3) Нарушения при психических заболеваниях, для которых характерна патологическая озабоченность состоянием здоровья: тяжелая депрессия, шизофрения, психосоматические расстройства (конверсионная истерия).

4) Истинные психогенные механизмы (соматоформное болевое расстройство) при которых больной испытывает реальные страдания без какого - либо ноцицептивного воздействия.

ГЛАВА 2. НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ

Известны несколько типов боли (Б) с различными составляющими патофизиологических механизмов:

1. Ноцицептивная.
2. Нейропатическая.
3. Дисфункциональная (Данилов А.Б., 2011).

Развитие ноцицептивной боли (НЦБ) связано фундаментальным общебиологическим процессом **воспалением**, которое имеет отношение ко всем типам боли. Наиболее ярко проявляется при НЦБ, при этом максимально выражена первая фаза воспалительного процесса – местная реакция – **альтерация**. В этой фазе воспалительной реакции количество активированных С- и А δ -высокопороговых нейронов увеличивается в 3 раза (Рис. 6).

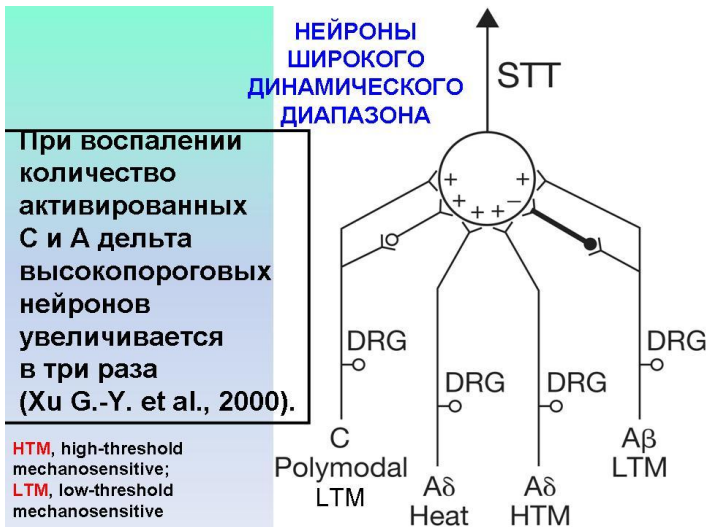


Рис. 6. Характеристика болевого синдрома при воспалении

Биохимические процессы при этом направлены на привлечение в поврежденную зону клеток-продуцентов медиаторов воспаления.

Основные продуценты многочисленных медиаторов воспаления – макрофаги, тучные клетки, моноциты, нейтрофилы, тромбоциты. Помимо составляющих ретикуло-эндотелиальной, иммунной, клетки других систем, в т.ч. нейроны ВНС.

Медиаторы воспаления оказывают множество разнонаправленных и/или синергетических эффектов одновременно или сменяя друг друга (таблица 3).

Основные характеристики нейротрансмиттеров болевой и противоболевой систем

ДОФАМИН (ДА) – постганглионарный симпатический НТ. Один из химических факторов внутреннего подкрепления, важная часть «системы поощрения» мозга. Вызывает чувство удовлетворения. Освобождается в основном в синапсах базальных ядер. Существует пять типов метаботропных ДА рецепторов. ДА клетки имеют проекции в подкорковые узлы, гипоталамус, и лимбическую систему. ДА — тормозной модулятор, снижающий эффекты возбуждающего медиатора ацетилхолина, тормозит его выделение. Регулятор произвольного движения, мышления и планирования. Способствует как повышенному настроению и эмоциональному удовлетворению, так и нестандартной активности мозга.

Основные медиаторы и вызываемые ими эффекты

Эффекты	Медиаторы
Боль	гистамин, серотонин, брадикинин, каллидин, ацетилхолин, H^+ , K^+ , адреналин, норадреналин (НА), вещество P, АДФ, лейкотриены; нейтрофины и цитокины и др.
Зуд	гистамин, серотонин, калликреин, брадикинин, вещество P, вазоактивный интестинальный полипептид, интерлейкин-2, факторы роста и др.
Повышенная проницаемость сосудистой стенки	гистамин, серотонин, простагландины (D_2), лейкотриены, катионные белки, радикалы O_2 , кинины, калликреин, система комплемента, тромбоксан A_2
Спазм микрососудов	серотонин, адреналин, НА
Расширение сосудов микроциркуляторного русла	гистамин, система комплемента, простаглицлин, простаглицлин D_2 , нуклеотиды, аденазин, ацетилхолин
Повреждение клетки	активные радикалы O_2
Тромбообразование, сладж-феномен	нуклеотиды, АДФ, адреналин, НА, системы гемостаза и комплемента ¹
Адгезивность эндотелия	гистамин, интерлейкин-1-4, -6, -8, фактор некроза опухоли- α , АДФ, система гемостаза ²

НОРАДРЕНАЛИН (НА) — Важнейший «медиатор бодрствования». Нейротрансмиттер нисходящих проводящих путей симпатических нервов. НА проекции участвуют в восходящей ретикулярной активирующей системе. Количество НА-содержащих нейронов – несколько тысяч с широким полем иннервации в ЦНС. Накапливается в нейронах голубого пятна, которое имеет распространенные проекции в коре головного мозга, мозжечке и спинном мозге. НА вызывает накопление в

¹ Система комплемента – плазменные протеины, многие действуют как кинины.

² система гемостаза активно участвует в формировании медиатора воспаления (фибринопептиды, плазмины).

клетке ионов Ca^{2+} (через α_1 -адренорецепторы) и цАМФ (через β -адренорецепторы). Активатор ретикулярной формации. Стимулирует целесообразное поведение, эмоции, мышление и память. Выделяется в синапс при эмоциях (при гнев, ярости), снижает депрессию, тоску. Высокая концентрация α_2 рецепторов в задних рогах спинного мозга. Введение НА в спинной мозг угнетает активность ноцицепторов задних рогов – снижает реакцию на повреждение (вероятно за счет α_2 рецепции). α_2 -агонист – клофелин при введении в спинной мозг угнетает реакцию ноцицепторов в задних рогах (аналгезия).

АДРЕНАЛИН Возбуждающий НГ. Секреция резко повышается при болевых феноменах, стрессе, ситуациях опасности, тревоге, страхе, травмах, ожогах и шоковых состояниях. Роль в синаптической передаче до конца не ясна. Высвобождается из мозгового вещества надпочечников, где превращается в адреналин путем метилирования. Реализует реакцию типа «бей или беги». Адреналин можно расценивать как гормон, т.к. не участвует напрямую в проведении импульса. Адреналин и НА тесно связаны между собой и синтезируется из последнего.

Катехоламины важны при стрессе, активируют процессы распада и выработки энергии, вызывают освобождение других гормонов стресса, особенно глюкокортикостероидов, стимулируют основные физиологические системы – устойчивость организма.

Однако те же КА через α_2 -адренорецепторы снижают концентрации ионов Ca^{2+} и цАМФ, что приводит к уменьшению

выделения НА и других НТ. Эта отрицательная обратная связь предупреждает перевозбуждение, снижает тонус головного мозга. Один и тот же НТ — НА через разные рецепторы может оказывать противоположные эффекты.

СЕРОТОНИН — индолалкиламин, обнаружен в стволе головного мозга (ростровентральный участок продолговатого мозга) и энтерохромаффинных клетках кишечника. Существует 14 рецепторов чувствительных к серотонину. Нисходящий НТ АНЦС. Аналогичен эффекту ацетилхолина. Ликвидирует боль при сигналах в спинной мозг. Серотонин снижает агрессивность, страх, депрессию, стимулирует пищевое поведение, сон, увеличивает пищевые и снижает болевые условные рефлексы, способствует обучению.

ГИСТАМИН. В задней области гипоталамуса расположены около 100 000 гистаминергических нейронов в мозге, которые имеют распространенные проекции. Установлено три типа рецепторов, все метаботропные. Центральные гистаминергические нейроны контролируют и регулируют секрецию гормонов гипофиза. На периферии, гистамин известен как гормон, для воспалительной реакции, и в активности внешнесекреторных желез, например, в секреции желудочно-кишечного тракта.

АЦЕТИЛХОЛИН — важнейший НТ для постганглионарных парасимпатических нервов (воздействие на мускариновые рецепторы), симпатических и парасимпатических преганглионарных нервов (воздействие на никотиновые рецепторы), преганглионарных автономных нейронов,

иннервирующих мозговое вещество надпочечников, моторные пластинки скелетных мышц и является важнейшим медиатором ЦНС, который представлен в сером веществе полушарий, базальных ганглиях, таламусе, передних рогах боковых желудочков, вегетативных центрах. Нейротрансмиссия в автономных ганглиях опосредуется через никотиновые холинергические рецепторы.

КИНИНЫ – высокоактивные пептиды относятся к калликреин-кининовой системе важному адаптационно-защитному (регуляторному) звену организма. Кинины крови и межтканевой жидкости играют роль в регуляции всех жизненно важных физиологических и биологических процессов (адаптация, рецепция, морфологическое преобразование клетки).

БРАДИКИНИН - основной кинин крови, регулятор водного и электролитного баланса, сокращения гладкой мускулатуры, вазодилатации. Медиатор воспаления в т.ч. аллергии: усиливает сосудистую проницаемость, активность нейтрофилов, способствует дегрануляции тучных клеток с выделением гистамина, освобождает интерлейкины, способствует репарации, обладает инсулиноподобным действием (стимулирует захват глюкозы тканями, изменяет состояние ГЭБ).

Обладает прямым и непрямым возбуждающим действием на окончания чувствительных волокон – активация мембранных белков, а также стимулирует синтез медиаторов воспаления в клетках, что в конечном счете приводит к изменению

проницаемости ионных каналов мембран и генерации нервных импульсов (Голубев Л. А. и соавт., 2001)

ЛЕЙКОТРИЕНЫ - производные арахидоновой кислоты. Вместе с гистамином медиатор ранней фазы аллергии. Гистамин вызывает быстрый ответ, лейкотриены – отсроченный (хемотаксис, экссудация плазмы) (Балашова Т. В., Андреева Н. А.Ю., 2012).

НЕЙРОПЕПТИДЫ. Образуются нейронами мозга. В отличие от типичных НТ существуют в организме длительно, тем самым достигают удаленных синапсов. На одну и ту же клетку-мишень может действовать несколько НТ, а один и тот же нейропептид – сразу на несколько мишеней. Благодаря этому создаются соответствующие «функциональные состояния» нервной системы. Каждое из них может переходить в другое, составляя биологический смысл существования такого количества НТ.

Все нейропептиды, в т.ч. НТ подразделяются на 18 семейств (по несколько десятков в каждом. В качестве нейромодуляторов оказывают нейротропное или психотропное действие.

Интенсивность боли во многом зависит от выработки полипептидных транмиттеров (эндорфины, энкефалины); продуктов деятельности гипоталамуса, гипофиза (АКТГ, ТТГ и др.) (Пейпек Дж., 1962).

Эндорфины контролируемые АНЦС → психофизиологические эффекты (гедония- наслаждение, привязанность, тоска по удовольствиям). При патологической

боли эти функции страдают в последнюю очередь. Вызывает более глубокие изменения психики АНЦС – формируя многие болезни.

Практически все нейропептидные опиоиды оказывают морфиноподобное действие (обезболивание, регуляция эмоций, моторной активности и др.). Представители других семейств обеспечивают иные эффекты, но в большинстве в той или иной мере влияют на АНЦС.

Нейропептиды диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС), клетки которой имеют сходство с пептидергическими нейронами (соматостатин, субстанция Р, эндорфины и др.) содержатся в нейронах тучных клеток, секреторных кардиомиоцитах и клетках ДЭС. Последняя образована апудоцитами (APUD-клетками) секретирующими клетками.

Нейроны ЦНС и ВНС - важные источники гормонов и нейропептидов.

L-ГЛУТАМАТ распространенная аминокислота. По меньшей мере, половина всех синапсов в мозге - глутаминергические, и большая их часть - возбуждающие. Установлено пять типов ионотропных возбуждающих глутаматных рецепторов. NMDA рецепторы глутамата (N-метил-D-аспартат) играют ключевую роль в обучении и памяти. Другие глутаматные рецепторы - метаботропные, и опосредуют модулирующее синаптическое действие. При повреждении мозга выброс глутамата обеспечивает активность рецепторов – эксайтотоксичность.

Гамма - аминокислотная кислота (γ - амино - бутировая кислота, **ГАМК**). Главный тормозный медиатор мозга. Тормозный НТ в синапсах вегетативных ганглиев. Образуется из НТ глутамата (связь с субъединицами хлорных каналов – быстрое открытие и вход хлора в клетку).

ГЛИЦИН в спинном мозге - спутник холинергических нейронов. синтезируется из серина. Основной ингибирующий нейротрансмиттер в спинном мозге и сетчатке.

Субстанция Р концентрируется в гипоталамусе, поддерживает болевую стимуляцию, вызывает дегрануляцию тучных клеток с высвобождением серотонина. Воздействует на эндотелий высвобождая кинины и NO.

При повреждении нерва **субстанция Р** и находящийся вместе с ней глутамат выделяются в центральные терминалы первичных афферентов взаимодействует с нейрокинин-1 рецепторами (NK-1) постсинаптической мембраны способствует повышению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и активации MNDA рецепторов.

Ca^{2+} в клетке активирует факторы выработки NO – проноцицептивное значение. Синтез NO повышается, особенно в нейронах задних рогов. Интенсивность продукции NO определяется уровнем активности глутамата – основного медиатора боли. NO выступает в роли мультипликатора глутаматергического сигнала, облегчая афферентацию, способствует обострению и хронизации боли.

Эти положения подтверждаются: ингибиторы NO-синтазы и анатагонисты глутаматных рецепторов способствуют

снижению интенсивности боли, метаболических и вегетативных расстройств.

Развитие НБ связано не только с активацией первичных ноцицепторов но и с нарушением процессов центрального торможения. Выброс тормозных медиаторов (опиоиды, ГАМК, НА, серотонин, дофамин, соматостатин) угнетает выброс возбуждающих медиаторов (Купер Дж.Р. и соавт., 2002).

АТФ - пуриновый нуклеотид. Универсальный источник энергии в клетке, а также - НТ. Изменились представления (принцип Дейла) на вегетативную регуляцию, когда один нейрон может вырабатывать, накапливать и выделять только один нейромедиатор. Например, считалось, что симпатические нейроны выделяют только НА, а парасимпатические — только ацетилхолин. Концепция котрансмиссии нейромедиаторов сформулирована в 1980-х годах.

В настоящее время пуринергическую нейротрансмиссию не считают сугубо нейромедиаторной, а рассматривают её как общую систему передачи сигналов между клетками тканей (Praetorius H. A., 2010; Burnstock G., Verkhatsky A., 2012).

Удаление транмиттеров происходит несколькими путями:

1. *Энзимная деградация.* В основном дегидролизует НТ (ацетилхолинэстераза), при этом одна молекула НТ связывается онократно с рецептором. Не все энзимы располагаются в синапсах (КОМТ, МАО).

2. *Специфическое поглощение.* НТ перемещается в пресинаптический нейрон транспортным механизмом, используется для нового синтеза НТ.

3. *Диффузия* – удаление путем самопроизвольного выравнивания концентрации НТ в нейроне.

АЛЛОГЕННЫЕ вещества (медиаторы боли) подразделяются на:

тканевые – выделяются из поврежденных клеток, развитии воспаления в тканях (амины - гистамин, серотонин; пептиды - субстанция Р, ассоциированный с геном кальцитонина; простагландины и лейкотриены; ацетилхолин, НА, адреналин; аминокислоты – глутамат; капсаицин, ионы H^+ , K^+ ; лейкотриены; нейтрофины и цитокины; свободные радикалы; АТФ);

плазменные – из эндотелия (кинины - брадикинин, калидин). Повышают чувствительность (сенситизацию) ноцицепторов → *периферическая сенситизация.*

Максимальная сенситизация возникает при инстилляции «коктейля» основных медиаторов боли при воспалении, особенно в условиях низкой рН (6,1).

Ноцицептивная информация с участием НТ и нейромодуляторов, передается, в основном спиноталамическим, спиноретиккулярным, а также спиномезенцефалическим трактами в таламус, а затем через лучистый венец в постцентральную извилину, поля S_{I-III} или поля 1-3 (по Бродману).

Действие большинства медиаторов воспаления на ноцицепторы резко усиливает чувствительность последних, при

этом, даже незначительное, в т.ч. не болевое (механическое, температурное, химическое) раздражение проявляется болью.

В нормальных условиях ВОСПАЛЕНИЕ обеспечивает успешное заживление повреждения, не допускает дополнительной его травматизации.

При ряде заболеваний такое воспаление утрачивает защитное значение и является дезадаптирующим (патологическим), хотя остается вариантом НЦБ.

Для предотвращения накопления значительного количества биологически активных веществ, их проникновения в кровь и развития ряда патологических состояний (шок, ДВС-синдром и др.) образуются антимедиаторы воспаления (гистаминаза, карбопептидаза, эстераза, супероксиддисмутаза и другие ферменты ликвидации активных веществ), которые доставляются в очаг повреждения (преимущественно эозинофилами). К антимедиаторам относятся и глюкокортикоиды снижающие ряд побочных эффектов на протяжении всех стадий воспаления.

Следующая (экссудативная) стадия воспаления также играет важную роль в патофизиологии развития НЦБ. При этом усиление проницаемости сосудов, приводит к развитию воспалительного отека. Повышается сосудистое давление, застой тока крови, нарушается отток лимфы, обмен веществ. Продукты измененного обмена, а также вторичной ишемии способствуют развитию ацидоза, увеличению осмотического давления, что также проявляется болевым синдромом.

ГЛАВА 3. НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Нейропатическая боль (НБ) не является адаптирующей защитной реакцией организма, а возникает вследствие патологии различных уровней нервной системы, включающей в себя как минимум:

- периферические нервы,
- корешки,
- задние рога спинного мозга,
- проводящие пути болевой и другой чувствительности,
- ствол головного мозга,
- таламус,
- кору больших полушарий головного мозга.

Клинически НБ определяется гипералгезией.

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ. Патофизиологической основой является раздражение ноцицепторов в месте повреждения высвобождаемыми и синтезируемыми биологически активными веществами (преимущественно серотонином, гистамином, нейропептидами (вещество Р), кининами, простагландинами, лейкотриенами и др.).

При этом, действия ВНС (эфференты симпатического отдела) усиливают и поддерживают неврогенное воспаление – повышая чувствительность окончаний высокопороговых проводников к катехоламинам (α_2 -адренорецепторы мембраны ноцицепторов), которые, в свою очередь усиливают сосудистую

проницаемость, увеличивая концентрацию аллогенов в зоне повреждения.

Снижается болевой порог к механическим и термическим стимулам, что клинически проявляется повышенной чувствительностью на участке значительно шире зоны повреждения и гипералгезией на болевую стимуляцию.

Активируются «спящие» нейроны с последующим снижением болевого порога, что приводит к вторичной гипералгезии.

ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРАЛГЕЗИЯ в виде повышенной болевой чувствительности к интенсивным механическим раздражениям, формируется позднее первичной, захватывает зоны на значительном удалении от очага, и даже на противоположной стороне. Это и другие обстоятельства указывают на включение центральных механизмов сенситизации, в первую очередь ноцицепторов дорсальных рогов спинного мозга.

Увеличивается возбудимость нейронов, их спонтанная активность и чувствительность к механическому раздражению.

Таким образом, патофизиологическая основа первичной и вторичной гипералгезии является повышение чувствительности (сенситизация) ноцицепторов (Кулинский В. И., 1997; Новиков А. В., Яхно Н. Н., 2001).

При НБ запускаются и поддерживаются сложные патофизиологические механизмы, в результате нарушения взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Помимо нарушения взаимодействия ноци- и антиноцицептивной систем, процесса воспаления, важными

патофизиологическими аспектами НБ являются периферическая и центральная сенситизация.

Периферическая сенситизация.

Периферическая сенситизация – активация и синтез «коктейля» медиаторов воспаления из поврежденных тканей сигнальных проводников болевой чувствительности. Активируются макрофаги в нервном волокне, ганглии. Привлеченная в патологический процесс микроглия, высвобождая нейромодуляторы, также поддерживает развитие НБ и периферическую сенситизацию (Слободин Т.Н., 2014).

При этом снижается порог сенситизируемых ноцицепторов, которые являются высокопороговыми. Стимулы низкой интенсивности начинают восприниматься как болевые. Немиелинизированные первичные афференты (не реагирующие на сильные механические, термические, химические стимулы) при сенситизации становятся чувствительными к другим стимулам.

Центральная сенситизация

Центральная сенситизация (ЦС) - один из важнейших механизмов развития и формирования хронической боли (Рис. 7). Определяется как повышенная возбудимость нейронов в ЦНС при условии продолжающегося алгического синдрома. ЦС нейронов спинного мозга – результат нейрональной пластичности активированной первичной афферентной стимуляцией неременный компонент формирования НБ.

Центральная сенситизация -

- процесс генерализации ответа в ЦНС
- на болевой стимул.

Симптомы:

- Гиперальгезия
- Аллодиния
- Жгучая боль
- Стойкая (таламическая) боль
- Отраженная боль

Фантомная боль

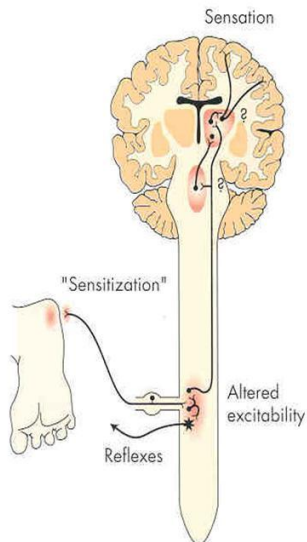


Рис. 7. Клинические симптомы, развивающиеся при центральной сенситизации.

Общий признак ЦС – распространение боли за пределы иннервации (Melzack R., 2001).

После прекращения серии ноцицептивных импульсов сохраняется определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога, который существует автономно и поддерживается незначительными стимулами.

Благодаря ЦС боль не всегда вызвана периферическим повреждением. Если активность сенсорных нейронов ЦНС увеличилась, то она может начать активироваться неболевыми стимулами (индуцированная боль).

Сопровождается феноменами гиперчувствительности, аллодинии, вторичной гипералгезии, которые можно

расценивать как основные клинические проявления ЦС (Рис. 7) (Данилов А.Б., 2014; Fernandez E, Sheffield J., 1996).

Различают три признака ЦС:

1. Появление зон вторичной гипералгезии;
2. Усиление возбудимости чувствительных нейронов на надпороговое раздражение;
3. Усиление возбудимости чувствительных нейронов на подпороговое раздражение.

Усиленный ответ на надпороговые и подпороговые раздражения реализуется широкой гипералгезией на болевую и неболевую стимуляцию, в т.ч. холодovou и механическую.

Нейротоксины (субстанция Р, нейрокинин А) потенцируют высвобождение медиатора воспаления протогландинов (E_2), цитокинов, биогенных аминов, вызывая гипералгию, резкий дискомфорт с развитием в области Б нейрогенного воспаления, основные медиаторы которого (протогландин, брадикинин) усиливают сенситизацию ноцицепторов, способствуя развитию гипералгезии. Активация ноцицепторов – высвобождает глутамат – основной возбуждающий НТ ЦНС из пресинаптических мембран в первичных афферентах взаимодействующих с постсинаптическими глутаматными NMDA вызывая стойкую деполяризацию нейронов заднего рога. При деполяризации – открываются заблокированные ионами магния каналы мембран (кальциевые) регулируемые глутаматными NMDA рецепторами.

Усиленный ответ на раздражители может быть связан с неадекватным электрогенезом в зонах демиелинизации или регенерации повреждения, который вызывает эктопическую активность дорсальных ганглиев с увеличением количества Na^+ -каналов и появления высокоамплитудных разрядов. Эти механизмы активируют соседние волокна, создавая перекрестное возбуждение, а также усиливает афферентный ноцицептивный поток, что проявляется гипералгией, аллодинией, дизестезией.

Активация оксидазотосинтаз с продукцией свободно диффундирующего NO – усиливает болевую импульсацию («звончивание») в виде увеличения амплитуды потенциалов действия на мембранах чувствительных нейронов заднего рога.

В развитии *сенситизации* участвуют спинальные нейроны второй нейрональной пластины образующие спинноталамический ноцицептивный тракт, который активируется возбуждающими аминокислотами и пептидами (Агавелян Э. Г., Степаненко С. М., 2013).

Эктопическая активность также связана с механочувствительностью нервов, увеличивающая диапазон раздражителей (аллодиния) (Иваничев Г. А., 2006; Данилов А. Б., Давыдов О. С., 2007).

Аллодиния

Аллодиния – *динамическая гипералгезия* или усиленный ответ чувствительных нейронов заднего рога на стимуляцию проводимую А β волокон от низкочастотных механорецепторов.

Динамическая гипералгезия (аллодиния) связана с центральной сенситизацией. Может наблюдаться при отсутствии других признаков спонтанной боли.

Помимо механической активации нейронов заднего рога, происходит и нарушения центрального нисходящего тормозного серотонин-, НА–ергического влияния.

Феномен «*прорастания*» (*sprouting phenomont*) А волокон во II пластину, которая в норме получает только ноцицептивную информацию, при этом небольшой стимул может быть расценен как боль. Этот феномен можно рассматривать как основной анатомический субстрат аллодинии.

Повреждение нерва изменяет синтез его структурных, регуляторных и сигнальных белков, концентрацию нейропептидов и др. Разобщение связей с окружающими тканями приводит к нарушению дифференциации швановских клеток. Вместо миелина начинает активно синтезироваться нейропептиды (в норме встречающиеся только в афферентах С- и А δ -волокон. Происходит гипервозбудимость постсинаптической мембраны нейронов и снижение порога возбудимости ноцицепторов укладываемой в понятие *периферической сенситизации*.

Морфологические особенности и функциональное значение задних рогов спинного мозга для болевой и АНЦС систем

Задние рога спинного мозга играют важную роль в механизмах развития всех известных типов боли, нисходящих влияний АНЦС.

Информация от ноцицепторов передается $A\delta$ -, $A\beta$ -миелинизированными и C-немиелинизированными волокнами, которые оканчиваются в задних рогах спинного мозга и, в свою очередь передают афферентную импульсацию нейронам второго порядка (Рис. 8).

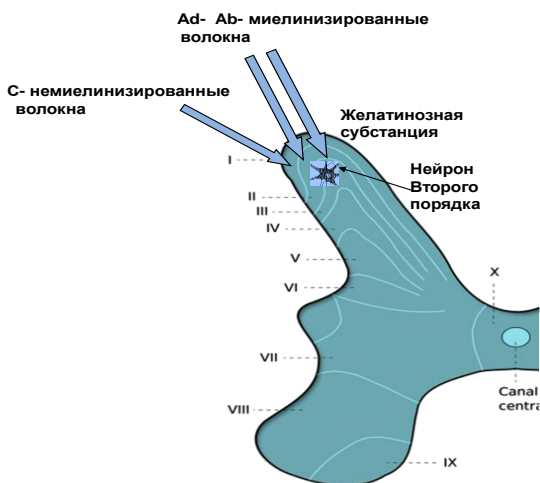


Рис. 8. Схема передачи афферентной информации нейронам второго порядка

Наличие ингибиторных (активирующихся ГАМК) интернейронов может ограничивать поступление информации в вышележащие отделы нервной системы. $A\delta$ -волокна (от механорецепторов) стимулируют эти вставочные нейроны, ограничивая афферентную импульсацию, C-волокна, наоборот облегчают поступление информации в ЦНС (Рис. 9).

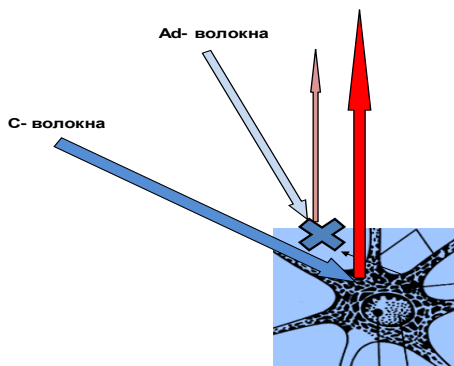


Рис. 9. Схема ингибирования интенсивного сигнала согласно теории «воротного контроля» в норме

Согласно теории воротного контроля:

в условиях нормы меньший по интенсивности сигнал достигает вышележащих этажей ЦНС;

при патологии – сильный сигнал перекрывает ингибиторные влияния тормозных интернейронов желатинозной субстанции (Рис. 10).

В задних рогах спинного мозга оканчиваются основные периферические чувствительные пути в той или иной мере участвующие в формировании болевых ощущений:

Аксоны первых нейронов спинно-таламических трактов проводящих *болевою и температурную* чувствительность (боковой спинно-таламический тракт) оканчиваются и переключают информацию на телах вторых нейронов (область V пластин по В.Рехед).

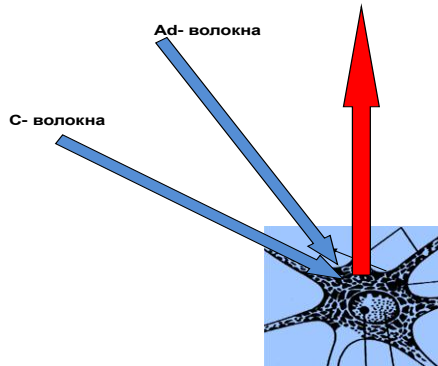


Рис. 10. Схема пропускания интенсивного сигнала согласно теории «воротного контроля» при патологии

Аксоны первых нейронов *медленнопроводящего* переднего спинно-таламического тракта *дискретной тактильной чувствительности* также оканчиваются на телах вторых нейронов (область I-III пластин по В.Рехед) делясь на восходящие и нисходящие части.

Аксоны первых нейронов *высокопорогового* спинно-таламического тракта *пространственной кожной чувствительности* (давления, деформации, чувства положения) оканчиваются на телах вторых нейронов (область IV пластин по В.Рехед).

Морфофункциональная классификация слоев серого вещества спинного мозга

Brox Rexed (1952) на основе морфофункциональных особенностей строения серого вещества спинного мозга предложил классификацию его слоев, разделив на десять пластин, которые обозначаются римскими цифрами (Рис. 11).

Ниже описано участие этих пластин в работе болевой и АНЦС на основе разработанной классификации В.Рехед.

Пластины с I по IV составляют головку дорсального рога - первичная сенсорная область.

I пластина соответствует желатинозной субстанции Ролланда. Состоит из мелких и крупных веретеновидных нейронов. Входят афференты от болевых рецепторов, а также аксоны нейронов II пластины. Вторичные афференты образуют противоположный вентральный спинно-таламический тракт тактильной чувствительности (соматическая ноцицепция, терморцепция, таблица 4).

Верхушка и центр задних рогов образованы II – IV пластинами в которых расположены вставочные интраспинальные и вторичные афферентные нейроны.

II и III пластины также соответствуют желатинозной субстанции. Обе участвуют в контроле проведения боли (таблица 4). II пластина отдает отростки к I пластине.

IV пластина соответствует собственному ядру задних рогов спинного мозга. Получает информацию от II и III пластин,

аксоны замыкают рефлекторные дуги спинного мозга на мотонейронах и формируют спиноталамический тракт.

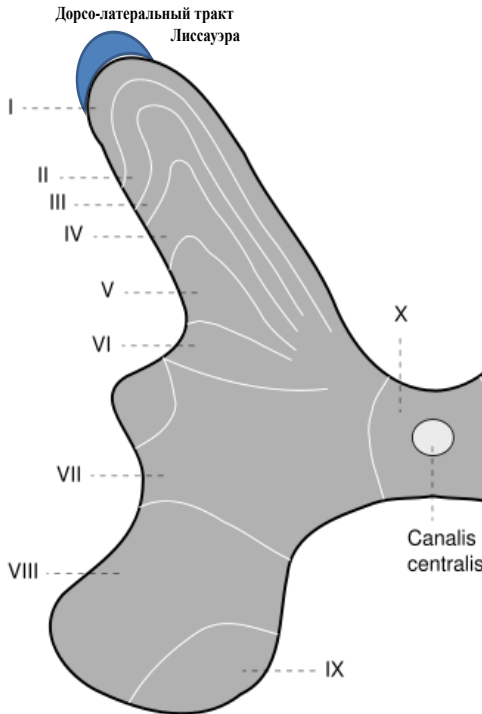


Рис. 11. Схема расположения пластин Рекседа в сером веществе спинного мозга

II-IV пластины образуют ретикулярное ядро, участвующее в обработке проприоцептивной информации (механорецепция, таблица 4).

V и VI пластины образуют шейку (основание) заднего рога, содержат грудное ядро Кларка, которое образует дорсальный спинно-мозжечковый путь своей стороны. Содержат

комиссуральное ядро, аксоны которого направляются в задние канатики – тракты Говерса и Флексига). Входят афференты от мышц, сухожилий и связок, нисходящие тракты от головного мозга. Передается информация на нейроны последующих пластин (VII-IX).

Таблица 4
Расположения проводников в пластинках (по В.Рехед) серого вещества спинного мозга

Пластина	Основная функция	Входящие волокна	Наименование
I	Соматическая ноцицепция, терморцепция	Aδ, C	Краевой слой
II	Соматическая ноцицепция, терморцепция	C, Aδ	Студенистое вещество
III	Соматическая механорцепция	Aβ, Aδ	Собственное ядро
IV	Механорцепция	Aβ, Aδ	Собственное ядро
V	Висцеральная и соматическая ноцицепция и механорцепция	Aβ, Aδ, (C)	Собственное ядро Нейроны широкого динамизма
VI	Механорцепция	Aβ	Собственное ядро
VII	Симпатическая активность		Латеральный промежуточный столб
VIII		Aβ	Передний рог
IX	Двигательная активность	Aβ	Передний рог
X		Aδ	Центральный канал

VII пластина соответствует промежуточной зоне и основанию задних рогов, занимает значительную часть переднего рога. На всем протяжении пластины находится медиальное промежуточное ядро, аксоны которого участвуют в образовании

вентрального спинно-мозжечкового тракта и пути висцероцептивной чувствительности противоположной стороны. Почти все нейроны этой пластины вставочные (за исключением эфферентных). Получает афферентацию от мышц и сухожилий, а также множество нисходящих трактов, в т.ч. вестибуло- и ретикулоспинальных трактов. Аксоны вставочных нейронов идут в IX пластину.

В боковых рогах VII пластины залегает **латеральное промежуточное ядро**, состоящее из тел нервных эфферентов симпатических нейронов – вегетативного симпатического центра регуляции физиологических функций. На уровне II- IV сегментов спинного мозга расположено **ядро Онуфровича** – скопление нервных эфферентов парасимпатических нейронов.

VIII пластина расположена в вентро-медиальной части переднего рога. Нейроны участвуют в проприоспинальных связях.

IX пластина образует центральную часть и верхушку передних рогов, расположена внутри VII и VIII пластин. Она соответствует моторным ядрам, то есть является первичной моторной областью, и содержит соматотопически расположенные мотонейроны.

X пластина окружает спинальный канал, и отвечает за комиссуральные (между левой и правой частями спинного мозга) и другие проприоспинальные связи.

Вегетативные нейроны серого вещества размещены в висцеральных ядрах грудного и поясничного отделов, ядре Онуфровича (Онуфа) промежуточной зоны серого вещества

крестцового отдела спинного мозга. Нейроны синаптически связаны с афферентами висцеральной чувствительности. Аксоны вышеперчисленных преганглионарных симпатических нейронов выходят из спинного мозга в составе передних корешков (Rexed B., 1954).

Модуляция боли, роль вторых нейронов афферентных путей

В первую очередь, необходимо подчеркнуть роль вставочных нейронов серого вещества спинного мозга – основного связующего звена передачи ноцицептивной информации.

Первые шесть пластин (по В.Рехед) формирующие задние рога содержат вторые нейроны - воспринимающие афферентные стимулы и являются местом модуляции боли.

Этому способствует краевая дорсолатеральная зона Лиссауэра, увеличивающая возможности такого рода контактов распространяя информацию на нейроны близлежащих сегментов.

Ноцицептивно-специфичные нейроны, расположенные в I пластине, несут основную нагрузку восприятия высокопороговых болевых сигналов без оформления их интенсивности, в то время, как нейроны «широкого динамизма» пропускают неноцицептивные стимулы по Аβ, Аδ и С-волоконкам (С-волокна оканчиваются или контактируют на вторых нейронах I, II и V пластин. Аδ-волокна передают информацию в I, V и X пластины, Аβ – в I, III-VI, IX пластины).

Большое количество *нейронов «широкого динамизма»* сконцентрированы в V пластине. При повторных стимулах даже без увеличения их интенсивности, подобные нейроны увеличивают частоту импульсации по экспоненте («реакция испуга»).

В отношении синаптических связей афферентной и симпатической систем большое значение имеет латеральный промежуточный столб, VII пластина образована преганглионарными симпатическими нейронами.

В I и V пластинах оканчиваются висцеральные афферентные пути – т.н. центральная зона конвергенции соматических и висцеральных импульсов, что клинически проявляется иррадиацией боли. При этом висцеральных волокон значительно меньше, но они диффузно распределены и активируют большое количество нейронов спинного мозга, а также не имеют характерной для анимальной системы соматотопической организации.

Основные характеристики путей, участвующих в реализации болевых ощущений

Спино-таламический путь – главный проводник болевой чувствительности. Аксоны вторых нейронов разделяются на *латеральный (нео-спино-таламический) путь* – оканчивается в задних ядрах таламуса. Обеспечивает проведение дискриминативных составляющих боли (локализация, интенсивность, длительность).

Аксоны *медиального (палео-спино-таламического)* пути оканчиваются на нейронах медиального таламуса. Передает информацию о вегетативных и эмоциональных составляющих боли.

Ряд волокон спинно-таламического тракт оканчиваются на нейронах центрального серого вещества, где существуют контакты с афферентными и эфферентными проводниками.

Коллатеральные волокна контактируют с РФ и нейронами гипоталамуса для обеспечения реакции активации при ноцицептивной афферентации.

Другие пути проведения болевой чувствительности представлены:

Спино-ретикулярным трактом, который опосредует реакцию активации и реакцию ВНС на боль. Участвует в передаче информации и формировании ощущений тупой нелокализованной боли с участием реакции эндокринной, сердечно-сосудистой систем, дыхания, мотивации и защитной реакции.

Спино-мезенцефалическим трактом, который активирует нисходящие антиноцицептивные влияния, потому что некоторые его волокна заканчиваются на клетках центрального серого вещества. Ряд афферентов заканчиваются в таламусе и лимбической системе, имеют различительную (дифференцирующую), а также вегетативную активность и мотивационные функции.

Спино-гипоталамический и спино-теленцефалический тракты активируют гипоталамус и эмоционально-поведенческие

реакции на боль, обработку и интеграцию сенсорной информации с имеющимся опытом и памятью.

Спино-цервикальный тракт поднимается в латеральное шейное ядро, которое дает ветви контрлатеральным постеролатеральным ядрам таламуса. Получает входы из афферентов волосяных фолликулов. Обеспечивает пространственную кожную чувствительность (давления, деформации, положения).

Пути эпикритической чувствительности не являются единственными проводниками ноцицептивной информации, что доказывает сохранение боли при их пересечении.

Афферентные волокна соматической и вегетативной систем контактируют с двигательными и симпатическими волокнами на всем протяжении ЦНС.

Афферентные нейроны задних рогов при помощи синапсов и вставочных нейронов переключаются на двигательные нейроны передних рогов, обеспечивая рефлекторную двигательную реакцию при ноцицептивном стимуле.

Контакты ноцицепторов с симпатическими нейронами в латеральном промежуточном столбе обеспечивают вегетативные реакции (вазоконстрикция, спазм гладкой мускулатуры, выброс КА локально и из надпочечников).

Аксоны симпатических мотонейронов выходящие из переднего корешка и достигают ганглиев или распространяются внутри спинного мозга, образуя проприоспинальный симпатический тракт. Посредством проприоспинальной системы

прегенглионарные нейроны активируются соматическими и висцеральными стимулами, что длительное повышение активности симпатических афферентных рефлексов: усиление восприятия ноцицептивных импульсов, сдвиги системной гемодинамики, регионарного кровообращения (Вейн А. М. и соавт., 1999).

Т.о. передние рога активно участвуют в реализации и формировании болевых феноменов.

В последнее время, акцентируется внимание на ряде компонентов НБ, при этом особое внимание уделяется вызванной и спонтанной НБ.

ВЫЗВАННАЯ стимулзависимая (индуцированная) НБ

Изменение тактильной, болевой, температурной чувствительности в виде *дизестезии* (извращенное восприятие тактильных и тепловых стимулов определяемых как боль и холод), *гиперпатии* (болезненные ощущения после прекращения раздр.), *аллодинии* (усиленный ответ на раздражение (в норме – не реагируют на боль)).

СПОНТАННАЯ стимулнезависимая НБ

Подразделяется на симпатически независимую и поддерживаемую, относится к дизестезическим болям, т.е. с неадекватным ощущением по отношению к раздражителю, вследствие нарушения нормального проведения импульса при повреждении нервных проводников.

В основе развития лежит активация первичных афферентов С-ноцицепторов относящихся к немиелинизированным медленно проводящим путям Б чувствительности. Возможно, отсутствие миелинизации способствует повышению плотности Na^+ -каналов и развитию эктопического возбуждения, генерация усиленных разрядов. В такого рода патологическую импульсацию вовлекаются интактные афферентные волокна.

Симпатически независимая боль возникает при повреждении периферического проводника и связана с высвобождением медиаторов воспаления, что во многом роднит ее с ноцицептивной (воспалительной) болью, однако последняя вызывается без структурного повреждения проводников.

Симпатически поддерживаемая боль связана с увеличением экспрессии адренорецепторов.

Возникает при условии появления на мембранах поврежденных и неповрежденных аксонов С-волокон α -адренорецепторов чувствительных к КА выделяемым из симпатических постганглионарных волокон.

Вторым механизмом развития симпатически обусловленной НБ является *проращение (спрутинг) симпатических волокон в узел заднего корешка*, после чего они оплетают тела чувствительных нейронов.

Т.о. происходит выраженная активация симпатическим отделом ВНС чувствительных волокон.

Помимо этого, появлению стимулнезависимой НБ способствует снижение тормозных влияний на активность

нейронов заднего рога (воротного контроля над афферентацией) вследствие уменьшения при повреждении нервной системы концентрация «тормозного» НТ - ГАМК.

Возникающая гибель вставочных (преимущественно тормозных) нейронов II пластинки заднего рога позволяет генерировать патологические импульсы из вторичных сенсорных проводников в ЦНС независимо от состояния первичных афферентов.

Ярким клиническим примером спонтанной стимулнезависимой НБ является КРБС (Новиков А. В., Яхно Н. Н., 2001). При этом болевые явления носят жгучий характер, сочетаются с изменением кровотока, терморегуляции и потоотделения, двигательными расстройствами (повышение мышечного тонуса, дистония, усиление физиологического тремора), трофическими изменениями кожи, ее придатков, подкожных тканей, фасций и костей и регрессирует после проведения симпатической блокады.

Т.о. НБ, особенно симпатически поддерживаемая Б активируется и клинически сопровождается вегетативными дисфункциями различных уровней реагирования:

Вазомоторные расстройства базируются на функциональных и органических нарушениях иннервационных сосудодвигательных механизмов; поражении центральных и сегментарно-периферических структур вазомоторного аппарата. Часто НБ сопровождается локальными ангиодистониями с реализацией эффектов через боковые, задние, передние рога, зону Лиссауэра и другие образования спинного мозга, а также

симпатические ганглии, проводники, околососудистые сплетения и др.

Практически во всей ПНС в составе анимальных нервов проходят вегетативные волокна, следовательно они непосредственно участвуют (как «субстрат») во всех механизмах поддержания НБ, что особенно выражено при вегетативных формах нейро- и полинейропатий. При спазмах, дилатации, дистониях, отеках тканей и множества других клинических проявлений вазомоторных расстройств, пульс на периферических артериях (хотя может быть ослабленный, измененный) прощупывается, что отличает от сосудистого заболевания а симпатэктомия оказывается эффективной.

Химическая и физическая терморегуляция полностью контролируется ВНС. Особенно этот процесс нагляден при *теплопродукции*:

- изменяется метаболизм т.н. произвольной локомоции за счет чего терморегуляторный тонус (теплопродукция) может быть повышен до 100 %;
- усиливается тремор при этом, в отличие от произвольной двигательной активности, т.к. вся энергия поперечно-полосатой мускулатуры направлена на теплообразование, которое может увеличиваться в 2-3 раза;
- с целью уменьшения болевого синдрома, в т.ч. при нарушении температурной чувствительности, ишемии тканей и других коморбидных НБ феноменов при низких температурах окружающей среды пациенты используют произвольную локомоцию, увеличивающую теплопродукцию до 10-20 раз.

В механизме *потоотделения* главная роль отводится изменению кровоснабжения тонуса кожных сосудов. В обычных условиях, изменение кровотока может варьировать от 0 до 30 % минутного объема крови. При нейропатическом повреждении вовлекается эффекторный судомоторный вегетативный аппарат (боковые рога спинного мозга, ганглии ПСС, пре-, постганглионарные симпатические волокна и др.). Эти процессы особенно выражены при НБ, когда задействованы все варианты рефлекторных влияний, составляющих болевой и противоболевой систем и др. Характерен сегментарный принцип иннервации судомоторных волокон.

Важным аспектом потоотделения является возможность не только рефлекторного раздражения терморецепторов, но и возможность усиления потоотделения путем возбуждения САС, в первую очередь – боль и все эмоциональные состояния коморбидные этому феномену.

Высшие центры потоотделения располагаются в гипоталамусе и продолговатом мозге.

В эфферентной части рефлекторной дуги судомоторного рефлекса выделяют 5 уровней: 1) путь от коры мозга к гипоталамусу; 2) от гипоталамуса к продолговатому мозгу; 3) от продолговатого мозга, частично перекрещиваясь, волокна подходят к нейронам боковых рогов спинного мозга на уровне ThII-LII; 4) от нейронов боковых рогов спинного мозга к узлам ПСС; 5) от нейронов ПСС к потовым железам.

Сегментарное расстройство потоотделения возникает при вовлечении боковых рогов (имеются в сегментах C_{VIII}- L_{II}) на

уровне Th_{II}-L_{II} (содержат потоотделительные клетки). При этом судомоторная иннервация начинается от боковых рогов в составе передних корешков, затем в виде белых соединительных ветвей подходят к ПСС. Через *rami communicantes grisei* постганглионарные нервные волокна в составе соответствующих периферических нервов идут к соответствующим сегментам. Для лица - от сегмента Th_{II} эфферентные вегетативные проводники проходят через шейные симпатические ганглии.

Часть постганглионарных волокон посредством серых соединительных волокон соединенных со спинальными нервами (шейное сплетение) иннервируют дерматомы C_{II}-C_{IV}. Часть – образуют периартериальные сплетения наружных и внутренних сонных артерий.

Гипер-, ангидроз периферического типа без чувствительных расстройств свидетельствует о поражении ПСС.

Феномен ангидроза возникает при повреждении с сегментарной демиелинизацией волокон периферического нерва. Генерализованный гипергидроз характерен для психовегетативного синдрома, который может сопровождать боль. Гипреактивация САС может быть причиной или следствием тревоги и депрессии и сопровождаться интенсивной болью. Температурные раздражители передаются по тем же вегетативным путям, что и болевые, что объясняет сопровождение профузным потоотделением интенсивной боли.

Ноцицептивный поток может реализовывать разнообразные *двигательные реакции*. Первое центральное

звено, получающее афферентную информацию, нейрональная система задних рогов. Благодаря большому количеству коллатералей, вставочных нейронов, синаптических контактов активируются моторные клетки передних рогов, передающие импульсацию в мышцы антагонисты.

Возможный механизм моторного ответа – непосредственное воздействие на α - и γ -мотонейроны медиаторов воспаления и прежде всего субстанции Р. При мышечном спазме усиливается боль и возникающий сенсомоторный рефлекс также усиливает ноцицептивный поток. Такая импульсация активирует нейроны боковых рогов спинного мозга, при этом усиливается симпатическая стимуляция мотонейронов (Вейн А. М. и соавт., 1999; Зозуля И. С., Бредихин А. М., 2011).

В регуляции мышечного тонуса участвуют нисходящие адренергические супраспинальные влияния от голубоватого места. Такая импульсация непосредственно поступает к передним рогам. Коллатеральный спрутинг афферентных волокон, входящих в состав задних корешков, также способствует стимуляции мотонейронов (Воробьева О. В., Козлова И. М., 2006).

Двигательные расстройства могут возникать при изменении процессов торможения спинномозговых рефлексов. В этом процессе обязательно участвуют симпатические проводники (прямое раздражение моторных клеток). Помимо дефекта исполнения, формируется нарушение программы движений.

Характерные для НБ *трофические расстройства* возникают при повреждении всех этажей нервной системы. ЛРК можно считать центральным координирующим звеном этих

процессов, что обусловлено многообразием связей с различными структурами ЦНС; высшего вегетативного центра – гипоталамуса, эндокринно-гуморальной системы; вегетативными проводниками и структурами преимущественно симпатического отдела, ПСС, сплетениями и др.

Нарушение функции вазомоторов (основной компонент нейроваскулярного синдрома) при НБ может быть связано с раздражением периваскулярных вегетативных образований, усилением моторно-висцеральных рефлексов, изменением тонуса сосудов, который поддерживается проприоцептивной импульсацией из спинальных ганглиев и вышележащих отделов нервной системы. Эти механизмы являются постоянным спутником поражения ПНС и входят в структуру *ангио-трофоалгического синдрома*. Венозная гипертензия дополнительно завершает каскад возникших повреждений.

Развитие *остеопороза* при НБ реализуется путем расстройства микроциркуляции, вызывающей гипоксию, ацидоз. Концентрация (кислых) продуктов метаболизма приводит к распаду фосфорно-кальциевых соединений кости. Возникающая «пятнистость» участков остеопороза связана с лакунарными распадами (рассасывания кости). Нарушение функции «электрического насоса» в питании костных клеток с активацией остеокластов ускоряет деминерализация костной ткани. Такие механизмы развития остеопороза запускаются при поражении задних, боковых рогов спинного мозга и связанных с ними проводников (Гринштейн А.М. , 1946; Вейн А. М. и соавт., 1999).

ГЛАВА 4. ДИСФУНКЦИОНАЛЬНАЯ БОЛЬ

Согласно Киотского протокола, касающегося основной терминологии, дисфункциональная боль (ДБ) развивается при отсутствии повреждений нервной системы, без негативных сенсорных симптомов и при отсутствии воспаления (Loeser J. D., Treede R.-D., 2008).

Происходит изменение центральных механизмов обработки сенсорного сигнала и систем ЦНС контролирующих боль (центральное усиление боли).

Учитывая, что в основе возникновения ДБ лежат нарушения работы ряда нисходящих нейротрансмиттерных систем (преимущественно НА- и серотонинергических) с возможным развитием «соматоформных расстройств» патогенез последних предполагает наличие психосоциальных факторов.

По мере развития неврологической науки и совершенствования диагностики граница между понятиями «функционального» и «органического» становится все прозрачней (Данилов А. Б., 2014).

Мы продолжаем стоять на позициях одесской и харьковской нейровегетологических школ, которые не считают любое т.н. «функциональное» заболевание психогенно обусловленным или поддерживаемым, тем более, когда можно разглядеть структурные изменения.

Нематериальных болезней нет. Любая функция – проявление биологической структуры (Лебедев Б. В., 1995; Саркисов Д. С., 1984). Развитие нейронаук ставит под угрозу

существование «функциональных расстройств» по мере обнаружения морфологического субстрата, взаимодействий многих как специфических, так и неспецифических нервных аппаратов на разных уровнях (Волошин П. В., 1984, 2008).

Современная нейровегетология, определяя сосуществование органических и функционально-динамических расстройств, должна их разделять или указывать на превалирование последних (Волошин П. В., Тайцлин В. Й., Курако Ю. Л., Дубенко Е. Г., Орехова М. Г., Шогам И. И., Перцев Г. Д.). Следует отметить, что термин «функциональная патология» достаточно двусмысленный и малоинформативный (Вейн А. М., Тайцлин В. Й., Сон А. С., Стоянов А. Н.). Нередко, в итоге, функциональность (например «Чикагская семерка») указывает на непосредственное повреждение нервных структур (Маркелов Г. И, Табачников С. М., Шутов А. А.). Из-за этой «размытости» понятий неврологи избегают прямых трактовок такого рода заболеваний (Медведев М. В.) хотя имеются прямые указания на органическую патологию, что предусматривает обязательное участие неврологов в курации такого рода больных (Стоянов А. Н., 2014).

Т.о. ДБ сложная междисциплинарная проблема. Диагностическими критериями ДБ являются:

- отсутствие значимого источника боли;
- множественная локализация;
- множественная нетипичная иррадиация боли;
- коморбидность с другими соматоформными расстройствами;

- сочетанный характер боли по данным шкал и опросников;
- отсутствие инструментальных данных о повреждении соматосенсорной нервной системы;
- наличие психологических и социальных проблем;
- эмоциональный стресс (Григорова И. А., Товажнянская Е. Л., 2008; Колоколов О. В. и соавт., 2014).

Психологическая (психофизиологическая) диагностика боли основана на субъективной ее оценке пациентами. Наиболее популярной и надежной среди проективных методов альгодиагностики является Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая графически изображается в виде линии (обычно длиной 10 см) с нанесенными на ней делениями через каждый сантиметр – от 0 до 10 или в процентах от 0 до 100. Интенсивность боли оценивается пациентом на шкале, при условии, что 0 - это отсутствие, а конечная цифра определяет невыносимую боль (Вейн А. М., 1999; Минаева Н. Г., 2001). ВАШ или шкала вербальных аналогов (ШВА) (Минаева Н. Г., 2001) дает возможность статистически обрабатывать полученные результаты.

Существуют различные модификации визуальных аналогов – т.н. ранговые шкалы: ряд цифр выстроенных по возрастающей (числовая ранговая шкала), используют дроби, полярные знаки.

Возможна оценка динамики боли по ВАШ в покое и при движении (до и через 1, 6, 12, 18, 24, 36, 48 и 72 часа) (Шухов В.С., 2000).

Предложен т.н. индивидуальный альгометр для субъективной оценки боли (в баллах от 0 до 10) – по оси ординат, в зависимости от времени (в течение 10 дней) – по оси абсцисс (Кулинский В.И., 1997).

Используется вербальная ранговая шкала (ВРШ) или метод описательных определений (Вейн А. М. и соавт., 1999) содержит вместо цифр 10 слов дескрипторов, определяющих интенсивность боли (от «слабой» до «нестерпимой»). Возможно использование дескрипторов в случайной последовательности.

Возможно, определять интенсивность алгий через выбор доминантного цвета – тестовая шкала «цветового отображения» (Steward) – включающую в себя монохромно окрашенные семь карточек. Шухов В. С. (2000) предлагает совершенствовать данную методику на подсознательном выборе «позитивных» и «негативных» цветов.

Разработан многомерный способ – кубик-рубика с базовой окраской сторон по Steward. Оценивается выбор доминантного цвета вначале сборки, ее скорость и другие показатели, указывающие на состояние аффективных и моторно-мотивационных компонентов боли.

Недостатками этих психологических методов тестирования боли являются те обстоятельства, что ВАШ подвержена поведенческим и ситуационным влияниям (Шухов В.С., 1992), а ВРШ более устойчива в этом отношении. В тоже время, ряд исследователей считают, что ВАШ способна отразить минимальные изменения интенсивности боли (Huskisson E. C., 1974), хотя, в ряде работ указывается, что легче

словесно описать интенсивность, оценить ее в баллах, чем указать место боли на прямой линии.

Недостатки вышеперечисленных методов заключаются в:

- сложности использования для тестирования детей;
- боль оценивается только количественно;
- в различных регионах интенсивность боли оценивается по разному (например, наиболее высокие показатели ВАШ зарегистрировали в Москве, минимальные - в Токио (Heft M. W., Paker S. R., 1984).

Сравнение их в разных странах несколько затруднительно еще и потому, что при использовании вербальных шкал, наиболее точные дескрипторы изменяют свою смысловую нагрузку; используемые методы сравнительно малоинформативны при хронических болевых синдромах.

Наиболее эффективно использовать комбинацию шкал или других психологических методов тестирования интенсивности боли. Оптимальной считается комбинация ВАШ и ВРШ, когда слова-дескрипторы расположены на градуировочной шкале ВАШ, сохраняются их преимущества, легче определить исходную интенсивность боли, оценить ее динамику в процессе лечения (Кузьменко В. В. И соавт., 1986). Комбинация шкал визуальных и вербальных аналогов можно использовать для взаимоконтроля.

Создан опросник (Шухов В.С., 2000), включающий в себя две группы вербальных дескрипторов (в первой – характеризующие интенсивность, во второй – аффективно-интенсивные дескрипторы). Положительной является

возможность взаимокорреляции общеинтенсивных и аффективно-интенсивных определений. Естественно, что даже различные комбинации ранговых шкал дают обобщенную оценку, не учитывается интенсивность аффективно-эмоциональных переживаний, болевое поведение, нет информации о локализации, объеме болевого очага.

По меткому выражению Р. Мелзака (2001), «... описывать боль по интенсивности все равно, что описывать зрительные восприятия окружающего мира только с точки зрения потока света».

Известно оригинальное тестирование в педиатрии, которое связано с выбором цветных карточек, на которых изображены популярные герои мультипликационных фильмов, ассоциированные с различными аффективными состояниями. Хотя, в этом случае, отсутствует точность в ранжировании эмоциональных переживаний и сохраняется ряд вышеописанных проблем.

Многомерная семантическая дескрипция боли позволяет регистрировать характеристики ее компонентов: сенсорных, аффективных, моторно-мотивационных. На этом принципе построен Мак-Гилловский болевой опросник (McGill Pain Questionnaire – MPQ) (Шухов В.С., 2000). Несмотря на появившиеся его модификации, опросник является «золотым стандартом» вербального тестирования качества боли. Дополненный опросник содержит 102 дескриптора боли, которые образуют три основные группы, оценивающие: характер ощущения, интенсивность и продолжительность боли. При

обработке данных вычисляются несколько индексов: рангового индекса боли (Pain Rating index - PRI), числа выбранных слов (Number of words chosen - NWC), интенсивности боли в момент исследования (Present pain intensity - PPI). У эмоционально лабильных все показатели в аффективном классе выше: у женщин выше, чем у мужчин, у больных с хронической болью - выше, чем с острой (Reading A. E. et al., 1982).

Отечественные ученые, на основе Мак-Гилловского разработали опросник на русском языке (Дуринян Р.А. и соавт., 1983) с несколько измененной методикой анализа данных, который имеет ряд недостатков: невозможно определить характеристики вегетативных болей, возникают затруднения при сопоставлении данных исследований с общепринятым Мак-Гилловским опросником. Создан опросник, учитывающий семантику русского языка с сохранением структуры оригинального, причем порядок работы от него не отличается (Кузьменко В. В. И соавт., 1986).

К многокомпонентной методике, использующей визуальные и вербальные аналоги, относится «Профиль перцепции боли» (Tursky B. et al., 1982). На основе вербальных дескрипторов пациент самостоятельно создает графический профиль своих переживаний, поддающийся математической обработке. По длине радиальных отрезков можно проводить дифференцированную оценку различных компонентов боли, а по площади всего профиля – ее интегральную оценку. При необходимости, можно менять количество и вид шкал. Например, вводить шкалы выраженности вегетативных и других

проявлений боли. Построение пациентами собственных болевых профилей, способствует обучению и самостоятельному контролю боли (психотерапевтический эффект).

В «Контрольном диагностическом опроснике» В. С. Шухов (2000) предлагает соотнести дескрипторы интенсивности, аффективности, показатели ВАШ для выработки интегрального показателя боли. Дополнительные тесты позволяют выявить признаки соматизации тревоги, депрессии, что особенно важно при хронических вегетативных болях.

Карпович А. И. (1991) динамику болевого синдрома оценивал по: шкале суточного типа боли; ВАШ; шкале сенсорных различий боли; аффективно-оценочной шкале. Впоследствии эти данные интегрировались в суточный болевой профиль.

Болевое ощущение, особенно хроническое, может приводить к формированию т.н. «Болевого поведения» (Вейн А. М. и соавт., 1999), которое, в первую очередь модулируется социально-психологическими факторами (Шухов В. С., 2000). При этом тестирование болевого поведения позволяет прогнозировать развитие психосоматического симптомокомплекса и его влияния на качество жизни.

В этом плане популярны «Висконсинский краткий опросник боли» и «Дартмутский опросник боли», которые на основе субъективных описаний хронической боли оценивают ее влияние на жизнедеятельность пациента (Daut R.L. et al., 1983). Существует русскоязычный вариант. В пяти разделах опросника затрагиваются вопросы анамнеза; локализации, динамики,

субъективных ощущений; анализ вербальных эквивалентов; болевое поведение и влияние хронической боли на жизнедеятельность больного. При помощи специальной математической обработки регистрируют специальные показатели по вышеперечисленным разделам (Шухов В. С., 1988).

Опросники качества жизни позволяют косвенно судить о выраженности болевых ощущений.

Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера Ч. Д. (1970), адаптированная Ханиным Ю. Л. (1978) позволяет изучить эмоционально-волевою сферу; тревожность – как черту личности. Производится количественный и качественный анализ динамики тревожности при изменениях функционального состояния пациента (Лобенко А. А., Волянский В. Е., 1997).

Вопросник-анкета Освестри (рекомендованный экспертами ВОЗ) предназначен для получения информации о степени снижения качества жизни при болях в спине (Шухов В. С., 2000).

Обязательно при изучении хронических болевых синдромов необходимо объективизировать степень депрессивных переживаний (Стоянов А. Н., 2002). Среди большого многообразия тестирования депрессивного синдрома наиболее информативны тест Бэка, шкалы Гамильтона, Монтгомери-Асберга (Montgomery S. A., Asberg M. A., 1979).

Для неврологов представляет интерес шкала для экспресс-диагностики депрессии, предложенная Salokangas R. K. и соавт. (1995). Эксперты ВОЗ для выявления сопутствующих хроническим болям в спине депрессивных расстройств

использовать модифицированный опросник Цунга (Ehrlich G.E., Knaltaev N.G., 1999) включающий в свою структуру 23 вопроса, которые оцениваются по степени значимости (от 0 до 3 баллов).

Отдельно следует перечислить и кратко описать скрининговые шкалы и опросники, диагностирующие НБ (Поровознюк В. В. та співавт., 2014):

- LANSS – Лидская шкала нейропатических симптомов (Bennett M. I., 2001) включает пять симптомов и два основных клинических спутника НБ – аллодиния и гипералгезия. 12 и более баллов из 24 возможных указывают на вероятную НБ;
- S-LANSS – модификация предыдущей (Ehrlich G.E., Knaltaev N.G., 1999);
- субъективная оценочная шкала по Macnab I. Оценивается результат лечения НБ (MacNab I., 1971);
- Low-Back Outcome Scale (LBOS). Шкала исходов для пояснично-крестцовой области (Барило О. С. та співавт., 2014; Wertgen C. et al., 1998);
- Nurick – scale «шкала трудностей ходьбы». Используется для оценки функционального состояния DN₄;
- диагностический опросник НБ. Семь пунктов указывают на симптомы, три пункта – на клиническое обследование. Количество баллов от 4 до 10 указывают на вероятность НБ (Bouhasira D. et al., 2005).
- 'Pain DETECT' состоит из анкеты с девятью пунктами (семь сенсорных дескрипторов и два пункта по пространственной и часовой характеристикам боли)

самостоятельно заполняемой пациентом. До 12 баллов - указывает на незначительную вероятность НБ; 13-18 - возможная НБ; 19-32 - вероятная НБ;

- NTSS-9 – шкала общей оценки симптомов невропатии. Оценивает состояние за прошедшие 24 часа. Оценивается девять дескрипторов, их выраженность и частота;
- ID – вопросник состоит из шести пунктов без клинического обследования (Барило О. С. та співавт., 2014).

Альгометрия позволяет количественно измерить субъективный отчет о боли при предъявлении нарастающих по интенсивности стимулов (Вейн А. М. и соавт., 1999). Один из первых устройств изучения боли был предложен одесским неврологом Мочутковским О. О. (1894).

Описаны анальгезиметры, болемеры, долориметры, механоэстеziометры, диски с иглами для равномерного нанесения укола, игла Хальфена, сдавливающий аппарат Ковалевского, баральгезиметр Буха, царапание кожи наклонной иглой по Кеда (Шогам И. И., 1978), исследованием методом Ферстер-Леви (Бабушкин Е. Л., 1997). Ишемический метод Люиса широко использовался в первой половине прошлого века и был модифицирован, в т.ч. учеными одесского психоневрологического института (Кассиль Г. Н., 1975).

Применяются различные устройства, снабженные цифровой шкалой или индикатором. Наиболее распространенные среди них – механические.

Весовой анальгезиметр конструкции Рязанова П. Г., содержащий иглу (ее вес – 0,2 г) с 10 гирьками-шайбами (по 0,1 г

каждая). При последовательном увеличении веса раздражителей можно сравнить полученные пороговые кривые (Шогам И. И., 1978). При этом Шогам И. И. выделяет несколько феноменов: «инертности» - монотонный тип кривой; «парадоксального спада» - снижение болевой чувствительности, несмотря на то, что к концу исследования нарастает сила раздражения; «лабильности порогов». Для поиска и оценки зоны максимальной болезненности используется анальгезиметр в виде стержня с пружиной и датчиком. Пациент нажатием кнопки фиксирует значение силы давления (Вейн А. М. и соавт., 1999).

К механическим устройствам можно отнести портативный инструмент, на ребре колеса которого закреплены иглы, охватывающие обширные поверхности кожи (Анохин П. К. и соавт., 1976).

Существует множество электроконтактных датчиков. Различные модификации с нанесением раздражения в точках с учетом их активности и возможностью обнаружения для исключения изменения болевого порога. Генератор импульсов и датчиками режимов с автоматизированным процессом нанесения раздражения, с индикацией глубины проникновения иглы, с учетом минимального значения расстояния двух раздражений соответствующих дискриминантной чувствительности (А.С. СССР №№ 586905, 198504, 501752, Патенты SU 888944, SU1748792).

Известен контактный кожный электротермоэстезиометр конструкции Е. А. Досычева. Используется сенсография для изучения порога боли и выносливости к ней. Аналогичные

эффекты были достигнуты тепловым долориметрическим методом при воздействии ИК потоков на поверхность кожи (Шогам И. И., 1978), Харди предложил «шкалу боли» с 10 измерительными точками – «долами», 1 дол равен 14 мкал на см²; возможно воздействие дозированным ультразвуком. Отраженную боль оценивают специальными вибраторами – «Somedic AB» в которых используется феномен вибрационной отдачи (Гнездицкий В. В., 1997).

В качестве адекватного способа измерения порога болевой чувствительности при абдоминалгическом синдроме использован метод границ или «едва заметных различий». Получение оценочно-измерительной характеристики болевого ощущения проводилось с помощью прибора «Стимул-1». Оценивались уровневые показатели болевых порогов и показатели вариативности (устойчивости порогов). Кроме величины порогов появления и исчезновения болевого ощущения регистрировалось время задержки ответа после исчезновения стимула и в «пустой» пробе – вид исхода пробы (наличие или отсутствие ложной тревоги) (Шкроб Е. О., 1990). В последние годы разработан «вибросенсотест» позволяющий исследовать вибрационную, болевую и температурную чувствительность при патологии ПНС.

Разработаны критерии изучения в эксперименте различных показателей для оценки эффективности противобольных средств. Изучают: порог восприятия – величина силы тока при первых ощущениях боли; болевую толерантность (непереносимость); болевой сенсорный интервал – разница между болевой

толерантностью и порогом боли; минимальный болевой градиент – минимальная разница изменения силы тока при которой испытуемый ощущает эти изменения; лекарственный порог оценки эффективности анальгетиков – минимальная степень раздражения требующие применения обезболивающих; медикаментозный порог – минимальные и максимально переносимые ощущения боли на фоне приема болеутоляющих препаратов (Бондаренко Д.А. и соавт., 2011).

Большинство применяемых способов объективизации боли можно отнести к стимуляционной альгометрии. При этом используются различные тестирующие стимулы (механические, химические, термические, электрические и др.), а также электромагнитные волны (звуковые, лазерные, ИК излучения и др.). В таких случаях порог боли можно отобразить в единицах мощности стимула при его изменениях или в единицах времени при постоянных характеристиках раздражения.

Недостатки метода стимуляционной альгометрии – соблюдение протокола Международного этического комитета; показатели зависят от уровня мотивации, метеоусловия, общего состояния; ограничение при НБ, т.к. механизм реализации ее отличен от ноцицептивной, а также возникновение парадоксальных реакций на раздражение.

Перспективными остаются нейрофизиологические и другие современные методы объективизации боли, которые широко входят в практику.

Метод вызванных потенциалов (ВП) позволяет регистрировать различные компоненты, латентность ВП, оценить

состояние афферентного проведения на уровне ноцицепторов, проводников, релейных переключений на различных уровнях, в т.ч. в РФ, ЛРК. Используются различные стимулы (соматосенсорные, зрительные, слуховые). В случае болевой рецепции - наиболее информативны соматосенсорные ВП.

H-рефлекс возникает при электростимуляции Ia – афферентов возбуждающие альфа-мотонейроны. Помимо определения функционального состояния последних, H-рефлекс регистрирует уровень пресинаптического торможения афферентов, который меняется при вмешательстве периферических и супраспинальных структур. H-рефлекс используется в качестве интегративного теста отражающего состояние спинальных нейронов при мощной афферентации.

Метод изучения условно-негативной волны ожидания. Учитывает множество психофизиологических феноменов, в т.ч. под действием обезболивающих средств, что важно при оценке эффективности анальгетиков.

Исследование лазерных ВП заключается в очень быстрой селективной ИК стимуляции интраэпидермальных ноцицепторов генерирующих синхронный ноцицептивный поток в ЦНС с регистрацией т.н. двухфазного негативно-позитивного потенциала (Наатанен Р., 1998; Casey K.L. et al., 1996; Luck S., 2007).

При исследовании защитных рефлексов (мигательного, сгибательного) Учитывается ряд показателей рефлекторных ответов различных участков болевой чувствительности и ЦНС, а

также эффективность супрасегментарного нисходящего контроля.

В целом все защитные рефлексы необходимы для быстрого исключения источников повреждения.

Метод экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности (рефлекс опускания нижней челюсти) основан на регистрации периода торможения ЭМГ-активности исследуемых мышц (жевательной, височной) с целью изучения афферентного потока и АНЦС (Справочник по клинической нейровегетологии, 1990).

Вероятностная томография с трехмерным изучением очага электроактивности (ЭЭГ) совмещенная с анатомическими структурами (МРТ), в т.ч. участвующими в ноцицепции и антиноцицепции.

Магнитоэнцефалография более точно локализует источники активности в мозге в т.ч. при патологической и физиологической афферентации. Во многом аналогично использование ЭЭГ при регистрации болевых импульсов.

Функциональная МРТ позволяет исследовать усиление кровотока в мозге в ответ на увеличение нейрональной активности коры при действии раздражителя, особенно болевого.

Позитронно-эмиссионная томография определяет функциональную активность любого процесса происходящего в организме с применением радиофармпрепаратов. Изучение функционального изменения в мозге при ряде коморбидных боли состояниях.

Экспериментальные модели изучения боли и анальгетической активности

Основные современные модели для оценки боли и анальгетической активности включают в себя:

- тест горячей пластины (“Hot plate” test);
- хемогенная модель – формалиновый тест (неспецифическое воспаление);
- тест для определения чувствительности ноцицепторов – капсаициновый тест;
- тест для определения специфической болевой реакции – укусные корчи;
- химическое раздражение брюшины;
- исследование анальгетической активности в сочетании с блокатором опиоидных рецепторов – налоксон-чувствительная анальгезия.

Наряду с перечисленными, используются методы сжимания хвоста калиброванными зажимами, при этом раздражаются чрезвычайно болезненные копчиковые нервы; а также лап и ушей пинцетами типа артериальных зажимов;

Метод провокации агрессии – для определения порога боли наносится электрическое раздражение через дно клетки, при этом у животного появляется агрессивное поведение, вступает в драку с другой особью. Учитываются количество столкновений.

Термоалгометрический тест tail-flick (определяется поведенческая реакция отведения хвоста) и реакция убегания с

горячей пластины (hot plate) являются щадящими по отношению к животному и позволяют фиксировать величину болевой чувствительности на пороговом уровне.

Широко используется метод электрического или химического раздражения пульпы зуба. Следует учитывать, что в альвеолах находятся только болевые рецепторы, т.о. можно моделировать исключительно алгические реакции. Для этого просверливают тонкий канал в зубе достигающий пульпы. При использовании химических веществ, они наносятся в виде электрофореза.

Метод Харди, Вольфа, Гуделла заключается в использовании направленного на хвост животного фокусированного теплового излучения.

Разработаны экспериментальные методики измерения некоторых физиологических и биохимических показателей. Аналогичные данные исследуются у человека. Однако о ноцицепции у животного можно судить только по рефлекторным реакциям. Чаще это регистрация комплекса показателей.

Необходимо отметить, что регистрируют изменения тонуса и кровенаполнение сосудов, биоэлектрическую активность, электроактивность мышц, термографические параметры, анализируют содержание различных веществ в жидкостях организма, количество НТ в крови, зрачковые реакции и др. Все вышеперечисленные признаки не специфичны и не могут быть критерием объективизации алгий, их интенсивности и других характеристик.

Используется электростимуляция различных участков хвоста животного. Порог боли у крыс имел достаточно стабильное значение.

Известен тригеминальный тест, в этом случае путь болевой импульсации короче, чем при электростимуляции других нервов, а боль интенсивнее и длительнее.

Болевые реакции классифицируются по пунктам в структуре четырех элементов: резкое движение или прыжок; бегство; крик; конечная осмысленная поведенческая реакция (освободиться от раздражающих электродов).

В то же время существуют тесты, имитирующие хроническую боль, - «формалиновый тест» с регистрацией силы ноцицептивной реакции по шкале учитывающей положение и вращение лапы, вокализацию, поведение и др.

В настоящее время разработаны автоматизированные устройства:

- для регистрации резкого движения и прыжка с использованием соленоидов вмонтированных в подвижный пол, при этом изменение магнитного поля генерирует электрический импульс для учета регистрирующим устройством;
- фоторегистрация передвижения животного;
- использующие микрофон для регистрации силы крика;
- регистрации укуса животных фиксированных на хвосте электродов.

В полной мере пороги болевой чувствительности могут изучаться у человека, т.к. о «перцепции боли» можно судить по словесному ответу, в то время как болевое раздражение у

экспериментальных животных - это уже ответная реакция, при этом о пороге боли можно косвенно определять по сомато-вегетативным реакциям.

По мнению Beecher Н. К., описавшего более 200 методов исследования алгических синдромов – дать объективную оценку боли у человека невозможно, а у животных – достаточно сложно (Beecher Н. К., 1959).

Тепловизионная диагностика болевых синдромов

Тепловидение (ТВ) можно отнести к объективным методам исследования боли. Преимущество термодиагностики болевого синдрома заключается в том, что она, в отличие от многих исследований алгических феноменов, не является трудоемкой и инвазивной (Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., 1992).

Hobbins W. (1982) назвал ТВ наилучшим методом измерения поверхностного кожного кровотока. Известно, что болевая афферентация осуществляемая симпатическим отделом ВНС должна изменять кровоток а, следовательно и ТВ картину заинтересованного участка тела (Стоянов А. Н., 1982). При помощи термографии можно диагностировать поражение различных отделов нервной системы (Шкроб Е. О., 1990; Курако Ю. Л. и соавт., 1994, 1995,Б; 1997; Стоянов А. Н., 1995; Новиков А.В., Яхно Н.Н., 2001), корешковые (Горанский Ю.И., Кузнецов И.В., 1990), компрессионно-ишемические и другие синдромы (Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., 1992; Курако Ю. Л. и соавт., 1995,А, Стоянов А. Н., 1995), вовлечение в патологический процесс спинного мозга (Курако Ю. Л. и соавт., 1994).

По нашим данным, ТВ картина при болевых синдромах, может меняться в зависимости от состояния ВНС, при этом, вначале тонус симпатического отдела может быть снижен – вазодилатация с повышением кожной температуры; впоследствии возможно включения механизма автономной регуляции сосудистого тонуса – возникает вазоконстрикция с повышением ИК излучения (Горанский Ю. И., Кузнецов И. В., 1990; Шкроб Е. О., 1990; Новиков А. В., Яхно Н. Н., 2001).

Разница температур более 1°C на симметричных участках конечностей свидетельствует о симпатической дисфункции, которая регулирует регионарный кровоток. При КРБС нарушение терморегуляции в подавляющем большинстве наблюдений между здоровой и больной конечностью могут составлять $0,8$ до $3,0^{\circ}\text{C}$. До 6 месяцев от начала заболевания температура на пораженной конечности значительно выше, после 6 месяцев она снижается (Новиков А. В., Яхно Н. Н., 2001).

По мнению Woodsid D. боли в животе составляют 10 % всех регистрируемых алгических синдромов и являются отраженными, проецируются в определенных дерматомах, которые часто соответствовали зонам Захарьина-Геда (Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., 1992). При этом, тепловой ответ кожи на висцеральную боль обусловлен расширением сосудов и усилением очагов гипертермии в этих зонах.

В наших исследованиях изменения нормального термотопографического распределения ИК излучения передней брюшной стенки – в сторону повышения выявлены у 57,1 % пациентов с наличием термоинверсий обусловленных висцеральными автономными нейропатиями. Обнаружена

закономерность между наличием очагов гипертермии и выраженности абдоминалгий в структуре солярного синдрома средние значения боли по ВАШ у пациентов с наличием теплоинверсий составило $5,6 \pm 1.3$ баллов, что превышало эти показатели у всех обследованных ($4,7 \pm 1.2$ баллов). У пациентов с кризовым течением висцеральной автономной невропатии (ВАН) регистрировалось повышение температуры ($6,0 \pm 2.0$ баллов по ВАШ) на передней брюшной стенке. В межприступный период боль могла отсутствовать (9 пациентов) или быть малоинтенсивной (19 человек). Средний балл (по ВАШ) составил $1,38 \pm 0.2$.

Т.о., гипертермические очаги, независимо от интенсивности боли могут указывать на возможное появления выраженных абдоминалгий, кризовом течении ВАН. Для гастропатий при ВАН наличие повышенного ИК излучения брюшной стенки было малохарактерно – всего 17,9 %. В двух наблюдениях с выраженными симптомами гастропареза в эпигастральной области зарегистрированы «холодные» очаги, что можно рассматривать как дополнительную термодиагностику ВАН в гастроинтестинальной системе.

Тепловой ответ на висцеральную боль может служить объективным критерием абдоминалгий при ВАН, для диагностики солярных пароксизмов, сопровождающиеся рефлекторным (в т. ч. по типу аксон-рефлекса) расширением дермальных сосудов в зоне проекции СС или местах иррадиации. Это обстоятельство обсуждается в исследованиях Никулиной М. А. (1998), Яхонтовой О. И., Рутгайзера Я. М. (1990), Hobbins W. (1982) с указанием на существующую

взаимосвязь болевой чувствительности и кожной температуры, регулируемых сегментарно-периферическим уровнем ВНС по типу висцеросенсорных и висцерососудистых рефлексов.

Нами выявлено ряд термотопографических закономерностей клинического течения ВАН с характерными типами термограмм, что позволило оптимизировать выбор зон воздействия лечебными физическими факторами.

При хроническом панкреатите совпадение боли и патологической термограммы зарегистрировано в 74 % наблюдений; при хроническом колите – 57 %; при диффузных заболеваниях печени – 50 %; при хроническом холецистите – 74 %. Частота гипертермии при этих болях (в зонах Захарьина-Геда или проекции органов) составила 88 %. Совпадения измененной термограммы и боли возникали по типу висцерососудистых и висцеро-сенсорных рефлексов, реализуемых симпатическими отделом ВНС.

При краниовертебральной патологии зоны гипертермии описаны в шейной области (Кассиль Г. Н., 1975), кроме этого, часто совпадали с рентгенологической проекцией патологически измененных костных структур, причем при длительном болевом анамнезе (более 2 лет) эти совпадения регистрировались реже (гипертермия спускалась ниже, вследствие компенсаторного процесса включавшего нижележащие от гипотрофии мышечные отделы. При активизации болевого синдрома гипертермия в шейном отделе усиливалась. Возможно, боль играет роль адаптирующего компонента, который включает механизмы активации микроциркуляции мягких тканей.

При неврогенном абдоминалгическом синдроме характерен генерализованный характер терморегуляционных расстройств, что вполне объяснимо участием ВНС в этих процессах.

Изменения кожной температуры были представлены следующими типами распределения:

1. Гипотермия дистальных отделов конечностей (феномен «термоампутации»);
2. Гипотермия конечностей;
3. Гипотермия передней поверхности туловища, в т.ч. передней брюшной стенки;
4. Гипертермия передней поверхности туловища, в т.ч. передней брюшной стенки;
5. Наличие термоасимметрий (Шкроб Е. О., 1990).

Изменения поверхностной температуры по типу двусторонней термоампутации были характерны для психовегетативного синдрома, на передней брюшной стенке возможен мозаичный тип распределения температуры.

Рефлекторные вертеброгенные боли в острой стадии остеохондроза позвоночника проявляются повышением температуры в паравертебральных точках - в зоне локализации боли на $0,6-1,5^{\circ}\text{C}$. На уровне соответствующих веточек ПСС гипертермия составила $1,4-1,9^{\circ}\text{C}$ с одновременной гипотермией в дистальных отделах конечностей (Шкроб Е. О., 1990).

При болевом радикальном синдроме у 96 % больных определялась гипотермия в зоне дерматома скомпроментированного корешка с величиной термоасимметрии от $0,7$ до $2,5^{\circ}\text{C}$. У 72,0 % больных зарегистрировано увеличение ИК излучения в области

позвоночника, распространявшегося на паравертебральные участки больной стороны. При стихании болевого синдрома и других проявлений заболевания исчезали термоинверсии, что можно объяснить нормализацией висцеро-кожных взаимоотношений (Курако Ю. Л. И соавт., 1994).

По нашим наблюдениям, у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза термоасимметрия проявлялась в виде гипотермии в зоне «скомпрометированного» корешка (ΔT °C – от 0,4 до 1,6°C). В 60,0 % в паравертебральной области соответствующей стороны ИК радиация была повышена (ΔT °C – от 0,4 до 1,0°C). Наиболее типичное место локализации – латеральная поверхность голени и задне-латеральная поверхность бедра, а также нижележащие метамеры: уровни L_V-S_I, S_I-S_{II}. Термоасимметрия была обусловлена поражением вегетативных волокон идущих в составе смешанных нервов, вызывая местное расстройство кровообращения, пилomotorных реакций, что в конечном итоге приводило к нарушению терморегуляции корешково-сегментарного типа.

При симметричной дистальной сенсорно-моторной полиневропатии с преимущественным поражением нижних конечностей дистально-проксимальная асимметрия ног составляла (ΔT до 4°C) в виде снижения ИК излучения в дистальных отделах конечностей. В ряде случаев зарегистрировано «тепловизионное симметричное отсутствие» кистей, в двух – «тепловизионное отсутствие» стоп. В одном наблюдении диабетической проксимальной моторной невропатии с атрофиями передней группы мышц бедра (больше слева) выявлено нарушение

дермотермотопографии передней поверхности левого бедра, при этом, разница температур составила 2,6 °С.

Вышеперечисленное свидетельствует о высокой информативности тепловизионного метода исследования болевых синдромов.

Таким образом, постоянство кожной температуры обусловлено рядом процессов в организме – иннервацией, кровообращением, обменом веществ, теплопроводностью тканей (Лобенко А. А., Асмолов А. К., 1981). Возникновение патологического очага нарушает один или несколько этих механизмов. Несомненно, что решающая роль в регуляции эндогенного тепла отводится ВНС (Гончар Н. В., Клочева Е. Г., 1987; Волошин Г. Г., 2002), которая нервно-рефлекторными механизмами обеспечивает связь органов и периферической сосудистой сети в пределах одной рефлексогенной зоны (Яхонтова О. И. и соавт., 1989).

Необходимо учитывать ТВ изменения, связанные с функционированием внутренних органов, индивидуальными особенностями топографии органов (Возианов А.Ф. и соавт., 1982).

Дальнейшая разработка метода термодиагностики является перспективной, т.к. работа ВНС и ее патология отражаются на термотопографической картине организма.

ГЛАВА 5 СИСТЕМНО-АНТИСИСТЕМНЫЙ ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ НОЦИЦЕПТИВНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

5.1. Лимбическая система (ЛС) - важный стратегический пункт на пути между интероцептивными (гипоталамус) и экстероцептивными (конечный мозг) центрами сенсорики. Включает в себя филогенетически наиболее древние структуры (весь архипалеокортекс) обонятельного мозга и является ключевым регулятором работы ВНС, внутренних органов, мотивационно-эмоционального поведения направленных на поддержание гомеостаза.

Сформировалось большое число проводящих путей активно участвующих в реализации болевых феноменов, а также АНЦС. Более сложные пути ЛС в виде замкнутых цепей создают условия для длительной реверберации возбуждения по ним, что, по-видимому, необходимо для усиления или регулирования определенного и уже управляемого сигнала на выходе. Активная реакция на первый стимул однотипной серии, с последующим угасанием реакции связана с т.н. нейронами новизны (детекторы внимания). Этот феномен также необходимо рассматривать с позиций сенсорной адаптации.

В ЛС расположено множество участков чувствительных к эндогенным опиатам. Раздражение которых вызывает эмоциональные реакции (известна методика самостимуляции практически с любой точки ЛС - т.н. центров удовольствия), что важно с позиций оценки значимости внешних болевых сигналов

и приданию поведению (в т.ч. болевому) мотивации направленного характера (Циркин Н. А., Цапков В. М., 2007).

Большинство проводящих путей ЛС, в т.ч. связывающих отдельные ее части, проходят среди образований мозга, в которых значительный удельный вес имеют вегетативные структуры. Dorsal longitudinal fasciculus, Tractus mamillo thalamicus, Medialis forebrain fasciculum являются основной составляющей регуляции восприятия боли и ответа на нее.

5.2. Задний продольный пучок Шютца (dorsal longitudinal fasciculus) содержит волокна от ядер гипоталамуса с широкой проекцией в таламус, РФ, ствол мозга, вегетативные структуры ЦНС, преимущественно вегетативные ядра глазодвигательного, блуждающего, языкоглоточного черепных нервов (ЧН), а также проекции ядер ВНС в составе лицевого нерва (Рис. 12).

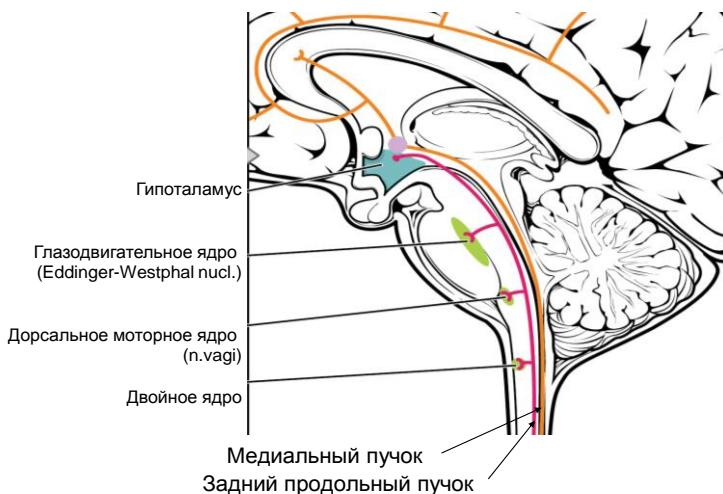


Рис. 12. Схема заднего продольного пучка Шютца

Имеет связи с вестибулярными ядрами (Бехтерева, Дейтерса), идущие к выше- и нижележащим структурам, формирует вестибуло-спинальный тракт Левенталья. Передает висцеральные, моторные, сенсорные сигналы между вегетативными центрами надсегментарного и сегментарно-периферического уровней – блуждающий нерв, преганглионарные торако-поясничные симпатические и пояснично-крестцовые парасимпатические нейроны, где и заканчивается.

Т.о. осуществляет как восходящие, так и нисходящие влияния на ВНС, ноцицепцию, перцепцию и нисходящий контроль боли (Kiernan J. A., 2005; Moroz V. M. et al., 2011).

5.3. Маммилярно – таламический (сосцевидно-покрышечный - *mamillo thalamicus*) **тракт**. Соединяет ядра заднего гипоталамуса с ЛС и другими структурами ЦНС (Рис. 13).

Его можно рассматривать как фрагмент цепочки взаимосвязанных аппаратов конечного и промежуточного мозга участвующих в вегетативном обеспечении обоняния, пищевого, поискового, оборонительного, полового рефлексов, эмоционально-мотивационной регуляции поведения и в закреплении следов прошлого опыта. Имеются более сложные взаимосвязи в виде, т.н. нейронных кругов (Пейпец Дж., 1962).

5.4. Медиальный пучок переднего мозга. Одна из важных систем связей гиппокамповой формации (Guillery, 1956; Nauta, 1958; Cragg, 1961). Связывает структуры среднего и переднего мозга. в организации и мотивации с большим арсеналом различных нейротрансмиттеров (Рис. 14).

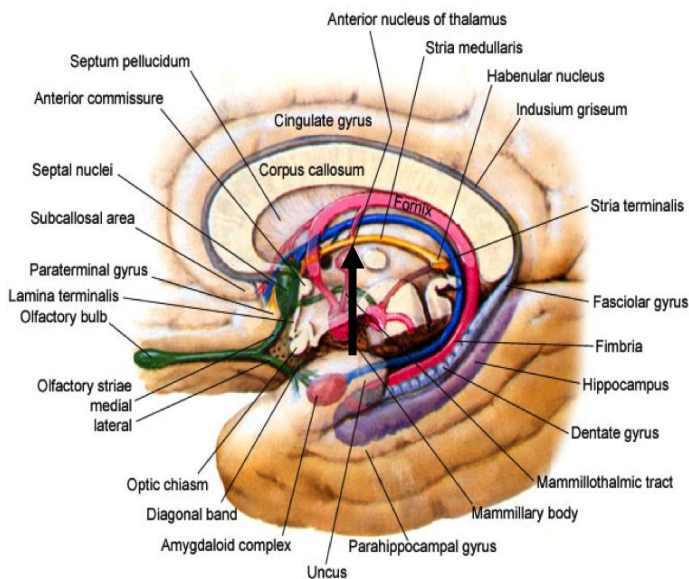


Рис. 13. Схема маммиллярно-таламического тракта.

Начинается от ядер прозрачной перегородки, обонятельной луковицы, проходит через боковой базальный передний мозг (нижняя поверхность лобной доли), гипоталамус, связан с РФ ствола и оканчивается в покрывке среднего мозга (септо-мезэнцефалический пучок). Формирует пути с обилием синаптических соединений, в т.ч. дофаминергический мезолимбический путь и входит в структуры нейрональной системы вознаграждения.

Участвует в различных реакциях ЦНС на боль, в организации и мотивации с большим арсеналом различных нейротрансмиттеров, в т.ч. АНЦС (Циркин Н. А., Цапков В. М., 2007).

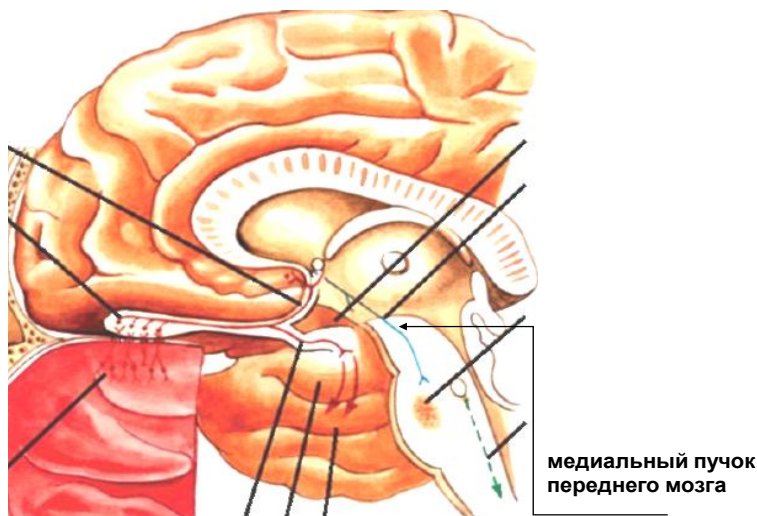


Рис. 14. Схема медиального пучка переднего мозга

Гипоталамус, как ведущий центр вегетативной регуляции, при всех видах стимуляции, включая болевую, инициирует эндокринные и вегетативные реакции.

Паравентрикулярное ядро интегрирует гуморальные и автономные реакции продуцируя гормоны (антидиуретический, кортикотропин-рилизинг-гормон) запуская ряд гуморальных адаптационно-приспособительных механизмов (высвобождение АКТГ, β -эндорфина). АКТГ, в свою очередь стимулирует надпочечники, усиливающие секрецию кортизола и альдостерона.

Симпато-адреналовая система высвобождает КА из периферического нерва и мозгового вещества надпочечников. Повреждение в области поясной зоны (наподобие

«префронтальной «лоботомии) приводит к потере афферентного компонента перцепции (осознание, идентификация, восприятие) боли. Таким образом, ЛС и гипоталамус обеспечивает аффективно-мотивационный аспект перцепции боли (Иваничев Г. А., 2006; The Human Hypothalamus, 2004; Donkelaar H. J., 2011).

5.5 Лимбические нейронные круги болевой и антиноцицептивной систем.

Известно, что эмоции - это не функция специфических центров мозга (Папес Дж., 1937), а совокупность работы ряда взаимосвязанных структур ЛС.

Наличие двусторонних связей и сложных путей между структурами ЛС создает условия для длительного циркулирования возбуждения и сохранение его, что позволяет передавать такое состояние нейронов другим системам.

Составляющие **круга** взаимосвязанных образований описанного **Папесом**: «гиппокамп - сосцевидные тела - передние ядра таламуса - кора поясной извилины - парагиппокампова извилина – гиппокамп» имеют отношение к памяти и процессам обучения, что определяет приспособление, поведение и усовершенствование изменяющейся внешней информации, поступающей, в т.ч. от системы боли и настраивающую АНЦС (Рис. 15) ((Papez J. W., 1995; Moroz V. M. et al., 2011).

Основные элементы **мезенцефало-лимбического круга** - circuit mesencephalo- limbique **Науга** - «миндалевидное тело - гипоталамус - мезенцефальные структуры - миндалевидное тело» (Рис. 16). Регулируют, в т.ч. связанные с болью или возможностью ее появления оборонительное и другие (пищевое

и сексуальное) формы поведения. Кроме этого, система участвует в организации цикла «сон-бодрствования». Известно, что при НБ возможно засыпание на высоте боли, а также, связанное с ней внезапное пробуждение (Lima D. R., 2004).

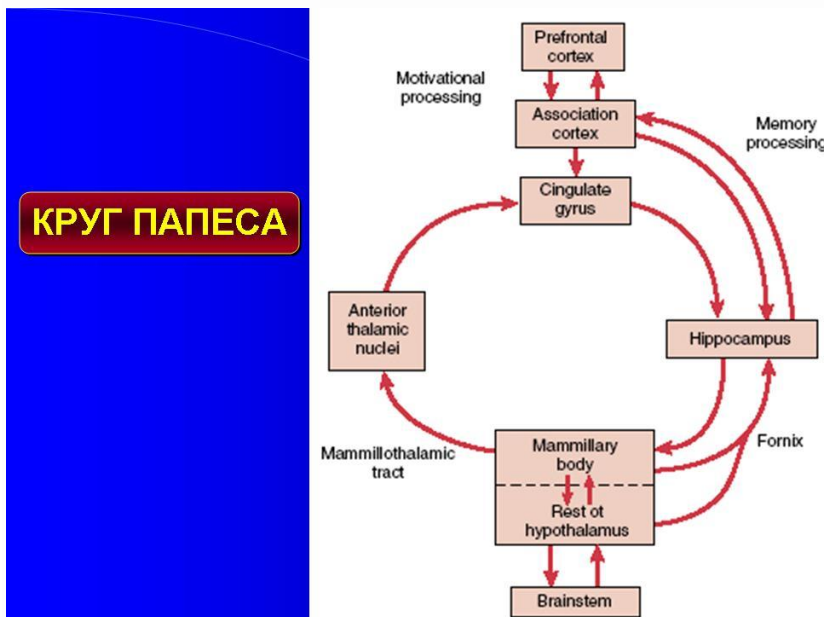


Рис. 15. Схематическое изображение круга Папеса

5.6. Конечные супраспинальные уровни

5.6.1. Кора мозга - центральный аппарат системы боли и АНЦС. Найвысшая воспринимающая и регулирующая структура ЦНС. Объединяет информацию различного сенсорного входа с обилием взаимосвязей соответствующих корковых представительств. Оценивает биологическую значимость повреждения, дает эмоционально-поведенческую окраску ощущений, контролирует и запускает

нейроэндокринную регуляцию приспособительных реакций (Павленко А. Ю., Хижняк А. А., 2006; Dostrovsky J. O., 2000).



Рис. 16. Схематическое изображение круга Наута

Независимо от уровня афферентации в ЦНС включает центральные механизмы контроля боли.

Сенсомоторная (соматосенсорная зона S_1) коры взаимодействуя с ЛС, таламусом, полосатым телом и другими структурами позволяет осознать болевое ощущение – перцептуальный компонент боли. Вторая сенсомоторная зона - S_2 – формирует адекватные защитные реакции на боль

Чрезмерная длительная болевая импульсация вызывает дезинтеграцию деятельности ЦНС и снижение плотности опиоидных рецепторов в ЦНС, что создает предпосылки к

развитию НБ, которая возникает при повреждении нервной системы и дезинтеграции деятельности ЦНС. Формируется патологическая алгическая система - новая патологическая интеграция при наличии генератора в таламусе, который оказывает влияния на соматосенсорную и орбитофронтальную кору – реализующие клинические проявления боли.

При этом, угнетаются ингибирующие механизмы со стороны ЦНС.

Дезадаптация включает в себя проявления коморбидных состояний (нарушение сна, тревога, депрессия), расстройствами ВНС с нарушением функционирования органов и ряда систем (сердечно-сосудистой, респираторной, гастроинтестинальной, урогенитальной, терморегуляции и др.).

Часть проприоцептивных импульсов достигает коры. Большинство участвует в формировании рефлекторных дуг (на уровне ствола, таламуса) обеспечивает обратную связь с эфферентной системой (перцепция). Кора мозга формирует системную болевую реакцию, в которой участвуют все ее области через активацию РФ, а также мотивацию избавления от болевых ощущений (Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., 1991).

5.6.2. Таламус конечная собирательная станция болевой информации – агрегат гиперактивных нейронов своих ядер. При длительном существовании такой генератор укрепляет свою организацию нейропластическими изменениями и оказывает патологическое влияние на другие структуры ноцицептивной системы (Самосюк И. З., Самосюк Н. И., 2008).

Вентробазальный комплекс таламуса (заднелатеральное и заднемедиальное вентральные ядра) связаны с передачей боли и эндокринными реакциями. Мультисистемная конвергенция на него позволяет обрабатывать соматотопическую информацию о локализации боли. В дорзальную группу ядер таламуса поступает информация по задним столбам (спиноталамический путь) без соматотопической локализации, после чего поступает в ретроинсулярную зону и дополнительные соматосенсорные зоны коры.

Вышеперечисленные комплексы ядер таламуса участвуют в оценке локализации боли, частичном создании мотивационно-аффективных компонентов.

В медиальных и интраламинарных ядрах таламуса заканчиваются спиноталамические тракты, а также проецируются все афферентные ноцицептивные пути, что позволяет, наряду с болевой, реагировать на информацию от всех анализаторов внешней (слуховые, зрительные и др.) и внутренней среды (висцеральные). Кроме этого, ядра таламуса интегрируют протопатическую боль, формируют сложные вегетомоторные высокоинтегрированные защитные реакции в ответ на ноцицепцию, поведенческое, аффективное, дискомфортное восприятие боли (Dostrovsky J. O., 2000).

5.7. Уровни влияний АЦНС на перцепцию.

5.7.1. Кора. Как *первая ступень АНЦС*, имеет обратные связи с таламусом, гипоталамусом, РФ, ЛС, вегетативными, нейроэндокринными, двигательными центрами, посредством которых контактирует со спинным мозгом, а затем через

эфферентные вегетативные волокна с регулируемыми органами и системами.

Помимо ЛС, совместно с таламусом, гипоталамусом, РФ реализует ответ на боль в виде эмоций, осознанных мотиваций ликвидации и поведения в соответствии с характеристиками боли. Формирует стратегию коррекции повреждения. Активирует механизмы памяти для избегания алгических событий и закрепляет такой опыт (Шиффман Х.Р., 2003; Хомутов А. Е., Кульба С. Н., 2010; Anand K. S. et al., 1996; Rivest C. R. et al., 1998).

5.7.2. РФ - сетчатое образование - важный пункт на афферентном пути спиноретикулярного тракта соматосенсорной системы. Формируется полисистемная конвергенция, характерная для нейронов РФ.

Функциями РФ являются такие: передача афферентных сигналов и аффективно-эмоциональная окраска болевых сигналов.

Является *второй ступенью АНЦС*, контролирует деятельность спинальных релейных нейронов и интернейронов связанных с волокнами малого диаметра.

Волокна из разных областей коры (восприятие боли, контроль за передел сенсорной информации исполнителями различных уровней) проецируется на РФ. Т.о. когнитивные процессы влияют на активность ретикулоспинальной системы, в т.ч. на воротный (сегментарный контроль) через кортикоспинальные волокна.

Контроль над аффективным входом в РФ осуществляет ряд ее ядер – «ростровентральный ствол», раздражение которого

оказывает обезболивающий эффект с угнетением реагирования нейронов заднего рога спинного мозга на болевые импульсы.

5.7.3. Ствол мозга - третья ступень АНЦС и следующая релейная станция перцепции афферентного потока. Ноцицептивная система ствола включает РФ, двигательные, сенсорные ядра ЧН центральное серое вещество. К вегетативным «центрам» ствола относят ряд черепно-мозговых нервов (III, VII, IX, X пар) как специализированные участки РФ (симпатические второго порядка).

Имеет тестную с гипоталамусом, ЛС, зрительными буграми и др.). Осуществляет рефлекторную деятельность, реализацию поведенческих реакций в т.ч. связанных с ноцицепцией и антиноцицепцией, проводниковую и ассоциативную функцию между всеми заинтересованными структурами этих систем.

При первичной физиологической боли возникает реакция общего типа – активируются нейронные группы ствола, что подготавливает нервную систему к болевому реагированию, что является важным фактором адаптации.

Т.о. в перцепции ноцицептивного потока участвуют усиливающие системы (дублируются на различных уровнях) и ингибирующие механизмы при этом они сопряжены между собой на всех уровнях организации болевого реагирования с масштабным участием вегетативной системы.

Разновидности ноцицептивного реагирования:

Нейрональная – самая быстрая фаза ноци/антиноцицепции (один нейрон возбуждает или тормозит другие нейроны этого уровня). Нейроны взаимодействуют между нейронами РФ, вегетативных образований, ЛС, коры, которые усиливают/ограничивают поступающий ноцицептивный сигнал. При слабости ингибиторных механизмов – формируется ГПУВ.

Гуморальная – включает себя оральные отделы ствола (центральное серое вещество, гипоталамус), которые реагируют на длительное интенсивное раздражение (длительная латенция, но включается более надежно) обеспечивает выработку специальных полипептидов (эндорфины, энкефалины), продуктов деятельности гипоталамуса и гипофиза (АКТГ, ТТГ).

Деятельность гуморальных факторов определяет активность многих систем от тканей до коры мозга. Эндорфины влияют на мозг, который в свою очередь обеспечивает антиноцицептивный контроль.

5.8. Болевые проводящие пути

Ноцицептивная информация передается по восходящим путям спинного мозга. Известны две «классические» афферентные системы:

5.8.1. ЛЕМНИСКОВАЯ восходящая проекция

Лемнисковая система возникла позднее экстралемнисковой и у человека достигла совершенства в

проведении точной глубокой и экстероцептивной чувствительности.

Проводит информацию о точной тактильной локализации, дискриминации интенсивности раздражения, вибрации, кинестезии, положении, стереогнозе, массе предмета, дискриминационной и двумерно-пространственной чувствительности.

В её составе выделяют следующие тракты:

- а) нео-спино-таламический;
- б) спино-цервикальный;
- в) тонкий пучок (Голля);
- г) клиновидный пучок (Бурдаха).

5.8.1.1. Нео-спино-таламический тракт (спинномозговая петля) филогенетически более древний в сравнении с медиальной петлей, вместе с которой формирует лемнисковую чувствительность.

Нео-спино-таламический тракт проводит соматическую болевую, температурную и тактильную чувствительность и подразделяется на:

Боковой спинно-таламический тракт (*tr. spinotalamicus lateralis*) проводит болевую и температурную чувствительность от ноцицепторов, которые, за исключением наружной части головы и лица (обслуживаемые волокнами тройничного нерва).

Псевдоуниполярные клетки спинномозговых узлов (первый нейрон) по модальности чувствительности дендритов являются ноци- и терморцепторами.

Аксоны первого нейрона направляются к заднему рогу спинного мозга и заканчиваются на телах вторых нейронов (область V пластины по Rexed). Аксоны последних перекрещиваясь с «подъемом» на несколько сегментов передней серой спайке создают компактный латеральный спинно-таламический путь. Причем спереди тракта располагаются болевые проводники с соблюдением закона эксцентрического расположения длинных проводников Ауэрбаха-Флатау.

Дорзальнее ядра оливы, волокна сближаются с проводниками медиальной петли и совместно с последними направляются через покрывку моста и среднего мозга к вентро-базальным ядрам таламуса с переключением на третий нейрон.

Вышеописанный тракт на уровне ствола мозга тесно контактирует через коллатерали с РФ.

Дальнейшая афферентация осуществляется таламо-кортикальным путем к постцентральной извилине (S_I , S_{II}) соматосенсорные зоны конечного мозга.

Тракт проводит «быструю» боль (а также температурную чувствительность), не интерпретирует информацию, однако локально уточняет место болевого раздражения.

В дальнейшем анализ последнего происходит в ассоциированных зонах коры с участием информации от проводников «медленной» боли (экстралемнисковая система).

Передний спинно-таламический тракт (tr. *spinotalamicus anterior*) «медленнопроводящий» отвечает за дискретную тактильную чувствительность. От специализированных

рецепторов отходят афферентные волокна Аδ и Аβ с небольшой СПИ (в среднем, 8-40 м/с).

Отростки первых нейронов в составе задних корешков входят в спинной мозг и Т образно делятся на восходящую и нисходящую ветви с множеством коллатералей, которые заканчиваются на вершущке заднего рога (клетки студенистого вещества) I-III пластины (по Rexed) – вторые нейроны.

Большая часть аксонов первых нейронов, минув серое вещество в составе тонкого и клиновидного пучков направляются к стволу мозга. Аксоны вторых нейронов (в студенистом веществе) образуют перекрест, переходя через переднюю белую спайку на несколько сегментов выше входа в задний корешок и направляются в головной мозг в составе боковых канатиков – переднего спинно-таламического тракта и вместе с волокнами медиальной петли оканчиваются в вентро-базальных ядрах таламуса.

Третьи нейроны образующие таламо-кортикальный тракт в составе лучистого венца оканчиваются в постцентральной извилине и верхней теменной дольке (соматосенсорные области S_I, S_{II} коры) (Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976; Кареліна Т. І., Касевич Н. М., 2014).

5.8.1.2. Спино-цервикальный (спино-шейно-таламический) тракт и латеральный тракт Морина

Обеспечивает пространственную кожную чувствительность давления, деформации, а также чувства положения. Отличается от всех чувствительных путей наличием четырех нейронов проводящего пути.

Включает в себя медленно адаптирующихся рецепторов кожи и суставных сумок. Существует мнение, что высокопороговые мышечные афференты используют этот тракт. Первый спинномозговой нейрон получает информацию через аксоноподобные дендриты, после чего аксоны вступают в спинной мозг, контактируя с вторым нейроном в области пластины IV (Rexed). Дальнейшая афферентация импульса по одноименной стороне боковых канатиков. В боковом шейном ядре ($C_1 - C_{II}$) от третьего нейрона аксоны совершается перекрест и совместно с вторыми нейронами дорсальных канатиков составляют медиальную петлю. Вентро-базальная область таламуса содержит четвертый нейрон с конечной проекции в соматосенсорной зоне S_{II} .

Важная особенность, что быстропроводящие толстые миелинизированные (100 м/с) волокна спинно-цервикального тракта проводят информацию несколько быстрее, чем медиальные лемнисковые пути.

Можно предполагать, что описанный тракт, дублируя медиальную петлю (но более диффузно) специализируется на доставке информации о точной локализации тактильного раздражения.

5.8.1.3. Дорсо-лемнисковая система (система петли) и задние канатики [Тонкий (Голля), клиновидный (Бурдаха) пучки (fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus)].

Быстропроводящие пути пространственной кожной чувствительности. Первые псевдоуниполярные нейроны

спинномозговых ганглиев соединены дендритами с быстроадаптирующимися кожными и суставными рецепторами.

Аксоны в составе задних корешков, отдавая коллатерали в II-IV пластины (Rexed), поднимаются в виде тонкого и клиновидного пучков, достигают соответствующих ядер олив где располагаются вторые нейроны, аксоны которых образуют между олив перекрест (медиальная петля – *decussatio lemniscorum*).

За исключением *fibrae arcuatae externae* (к мозжечку), достигают вентро-базального таламуса, где расположены третьи нейроны, с дальнейшей проекцией на верхнюю теменную долю (5,7 поля Brodman) и зону S₁ коры мозга.

Известно, что пространственная кожная чувствительность (локализации, дискриминации, двумерно-пространственная чувствительность) проводится вышеописанными путями и уточняют ряд характеристик ноцицептивного потока при повреждении.

5.8.2. ЭКСТРАЛЕМНИСКОВАЯ восходящая проекция

Самая древняя система с нейронами ретикулярного типа, наличием большого числа конвергирующих входов, диффузности проекций в ряд структур ЦНС и кору мозга. С ПИ низкая, что во многом связано с полисинаптической. С физиологической точки зрения – отвечает за поступления неспецифической сенсорной информации: диффузные нелокализованные болевые, температурные ощущения со слабой оценкой интенсивности, а также ощущений зуда, щекотки.

В зависимости от места окончания афферентов включает в себя тракты:

- а) палео-спино-таламический
- б) спино-ретикулярный
- в) спино-мезенцефалический (рассматривается как составляющее звено предыдущего).

Начало экстралемнисковых путей – афференты болевой, температурной, тактильной чувствительности с высоким порогом возбуждения древних первично-чувствующих рецепторов, которые реагируют на грубое повреждение тканей. Информация передается по проводникам С-типа (безмиелиновые со скоростью проведения импульса 0,4-2,0 м/с) и Аδ (5-15 м/с).

Центральный отросток тела нейрона, располагающегося в спинномозговом ганглии, в составе заднего корешка входит в спинной мозг, где образует полисинаптические контакты со вторыми нейронами II –III пластинок Рекседа (палео-спино-ретикулярный тракт) или V пластины (спино-ретикулярный тракт). Существуют и другие переключения в задних рогах спинного мозга.

Затем вторые нейроны, поднимаясь в составе переднебоковых канатиков одноименной стороны, оканчиваются в ретикулярных ядрах продолговатого мозга и РФ других отделов (спино-ретикулярный тракт), в интраламнарных ядрах таламуса (палео-спино-ретикулярный тракт).

Экстралемнисковая система проецируется на кору мозга билатеральной и на все ее области.

Учитывая вышеперечисленные особенности строения экстралемнисковой системы можно утверждать, что т.н. протопатическая боль формирует негативную мотивационно-аффективное восприятие боли.

Лемнисковые и экстралемнисковые пути тесно взаимодействуют между собой, и только при этих условиях можно получить полную всестороннюю информацию об имеющихся болевых ощущениях (Смирнов В. М., Будылина С. М., 2003; Батуев А. С., 2010; Гайворонский И. В. и соавт., 2011; Григорова І. А. та співавт., 2014).

5.9. Характер и механизмы развития отдельных болевых синдромов

Мигрень (гемикрания) – это синдром, характеризующийся периодическим развитием приступов сильной головной боли, захватывающей половину головы. Приступу головной боли, как правило, предшествует зрительная аура, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, фотофобией. Облегчение приносят сон и темнота. Развитие мигрени связано с нейрохимическими особенностями альгомодулирующей системы головного мозга, а также с сосудистыми нарушениями в бассейнах наружной и внутренней сонной артерий. Патогенез приступа мигрени, по Н. Х. Раскину (1994), включает три фазы.

В первой фазе возникает ишемия ограниченной области зрительной коры, влекущая за собой ауру. Во второй и третьей фазах, границы которых, по-видимому, условны, возбуждение передается в нисходящем направлении.

Далее происходит активация nucleus caudalis trigeminalis в продолговатом мозге, представляющего реле болевой чувствительности от головы и лица. Нервные окончания этого ядра выделяют нейропептиды, в частности, кинины, вызывающие вазомоторную активацию с гиперемией в бассейне наружной сонной артерии.

Вследствие переполнения сосудов и раздражения рецепторов растяжения, являющихся одновременно и ноцицепторами, возникают болевая афферентация и гиперальгезия. В то же время в бассейне внутренней сонной артерии наблюдаются явления вазоконстрикции. Параллельно было обнаружено, что при приступах мигрени падает уровень серотонина в тромбоцитах. В ряде исследований было доказано, что серотонинергические препараты (агонисты A_1 и D_1 серотониновых рецепторов в ядра дорзального шва среднего мозга) эффективны при снятии приступов мигрени.

Так, доказано существование связи между одним из самых распространенных и трудно купируемых болевых синдромов у человека и аномалиями серотонинергического звена АНЦС мозга.

Отраженная боль. Ноцицептивная стимуляция внутреннего органа часто вызывает ощущение не только в нем самом, но и в отдаленных поверхностных частях тела. Отраженная боль – ложная локализация мозгом висцеральных болей в том участке тела или органе, который удален от места болевой стимуляции. Отраженные боли могут вовлекать участки кожи, возможны и висцеро–висцеральные отраженные боли.

Феномен отраженных болей был изучен выдающимися диагностами Г. А. Захарьиным (1889) и Г. Гедом (1893).

Одной из причин возникновения отраженной боли является конвергенция ноцицептивных афферентов от кожи на одних и тех же клетках, дающих начало восходящим ноцицептивным трактам. Другой причиной служит ветвление первичных ноцицептивных афферентов в спинальных нервах с образованием двух и более коллатералей, так что одно волокно иннервирует и поверхностную, и внутреннюю структуры.

Закономерность при возникновении кожно–висцеральных отраженных болей объясняется, по-видимому, сегментарным характером спинальной иннервации, который закладывается в эмбриональном периоде. Например, сердце закладывается на уровне нижнешейных и верхних грудных сомитов, висцеральные болевые проводники достигают сегментов спинного мозга с C_{III} по Th_V . На нейроны этих же сегментов передается и болевая парietальная чувствительность от производных соответствующего дерматома: поверхностных тканей верхних конечностей, дельтовидной области, грудной клетки, поэтому боли при стенокардии и инфаркте миокарда могут субъективно вовлекать левую руку, надплечье, подлопаточную область.

Фантомные боли – это болевые ощущения в отсутствующих, ампутированных конечностях либо при спинальной параплегии. Известно, что фантомные боли осложняют до 70% ампутаций, причем интенсивность болевого

синдрома может варьировать от слабо выраженного до мучительных страданий.

Механизм развития фантомных болей до конца неясен, но находит объяснение в существовании нескольких теорий.

Согласно одной из них, возможна генерация импульсов из невром сохранившихся нервных окончаний культы ампутированной конечности. В спинном мозге сохранены реле болевой чувствительности от отсутствующих конечностей, но они частично деафферентированы и не подвергаются анальгетическому ингибированию, так как нет повседневных тактильных стимулов. В пользу этой теории говорит возможность подавления фантомной боли путем разрушения клеток задних рогов соответствующих сегментов (ризотомия). Но, с другой стороны, тактильные импульсы от отсутствующей конечности часто бывают сохранены.

Фантомизация – это достаточно яркое ощущение реальности отсутствующей конечности, а не просто болевые ощущения в ней. Фантомная конечность может чесаться, потеть, испытывать тепловые и холодные ощущения, и даже судорожные подергивания и активные движения.

Автором современной концепции фантомной чувствительности является Р. Мелзак (1992). Фантомные боли возникают и у индивидуумов с врожденной амиелией, что свидетельствует о генетической основе телесной самоидентификации и существовании в высших отделах ЦНС некоего врожденного нейроматрикса для локализации болевых и других сенсорных ощущений. Кора теменной доли больших

полушарий головного мозга, таламус и лимбическая система еще внутриутробно создают на генетической основе путем синаптического соединения нейронов в трехмерную сеть нейроматрикс тела, с которым и соотносятся в дальнейшем реальные сигналы сенсоров. Если сенсоры отсутствуют или повреждаются, нейроматрикс продолжает спонтанное существование и периодически генерирует импульсы, что и обуславливает фантомный феномен.

Важная противоболовая роль в генезе фантомных болей отводится некоторым элементам лимбической системы, что подтверждается блокадой фантомных ощущений при анестезии лимбических образований.

Каузалгия - это патологически повышенная чувствительность ноцицепторов в области, иннервируемой поврежденным периферическим нервом. Она сопровождается жгучими болями и даже признаками воспаления без видимых местных повреждений. Механизм каузалгии связан с гипералгезирующим действием симпатических нервов, в частности, выделяемого ими норадреналина на состояние болевых рецепторов. Возможно, при этом происходит секреция субстанции P и других нейропептидов симпатическими нервами, что и объясняет воспалительные симптомы.

Явление каузалгии представляет собой, по сути, нейрогенное воспаление, хотя оно вызывается не нервным, а паракринным способом. Для каузалгии характерно внезапное острое начало и сочетание с аллодинией (болевое ощущение, возникающее при безвредной, неноцицептивной стимуляции

нормальной кожи), гиперпатией (болевым синдром, характеризующийся усиленной реакцией с запаздывающим началом и последствием, сохраняющийся по окончании стимуляции), а также с нарушениями сосудистого тонуса и потоотделения. Любой раздражитель, повышающий симпатический тонус (например, страх, тревога, стресс, свет, шум или же просто прикосновение), вызывает обострение боли. Клиническая картина каузалгии может изменяться на протяжении дней или месяцев. Эффективность симпатических блокад доказывает участие ВНС в реализации симптоматики каузалгий.

Синдромы ущемления нервов (туннельные нейропатии).

Туннельные нейропатии возникают при **компрессии** двигательных, чувствительных и смешанных нервов, они часто остаются нераспознанными. Возникают в той анатомической области, где нерв проходит через узкий канал или **может сдавливаться окружающими плотными тканями**. Кроме того, важная роль в возникновении данного вида болевого синдрома отводится генетическим факторам, повторяющимся стереотипным микро– и макротравмам, теносинowiитам. При вовлечении чувствительного нерва возникают боль и онемение в зоне его иннервации, дистальнее места ущемления. Иногда возможна иррадиация боли проксимальнее места ущемления.

При ущемлении двигательного нерва наблюдается слабость мышц в зоне его иннервации. Вместе с тем ущемление даже исключительно двигательного нерва вызывает ноющую,

плохо локализованную боль, которая опосредована афферентными волокнами от мышц и суставов.

Миофасциальная боль. Миофасциальный синдром является достаточно распространенным заболеванием, характеризующимся возникновением постоянных мышечных болей, мышечного напряжения, а иногда - мышечной слабостью и вегетативной дисфункцией. В генезе миофасциального синдрома основную роль играют тяжелая травма и повторяющиеся (привычные) микротравмы.

На поверхности одной или нескольких мышц и их фасций имеются ограниченные участки выраженной болезненности (триггерные точки). Триггерные точки появляются после острого повреждения, их стимуляция вызывает развитие болевого синдрома, а мышечный спазм потенцирует эту боль.

Патофизиологические аспекты этого процесса до конца не выяснены, но имеется предположение, что триггерные точки соответствуют участкам локальной ишемии, возникшей в результате мышечного или сосудистого спазма.

Когда острый период разрешается, то триггерные точки становятся латентными, их стимуляция не запускает развития болевого ощущения, но при повторном стрессе они могут реактивироваться.

5.10. Особенности развития реакций адаптации и дезадаптации организма на боль

В соответствии с концепцией Г. Селье, в организме человека при остром болевом воздействии, которое в то же

время имеет стрессорный характер, возникает ряд последовательных гормональных изменений (Циркин Н. А., Цапок В. М., 2007).

В первой фазе стресс-реакции (по Г. Селье) происходит активация симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, что сопровождается повышением концентрации катаболических гормонов (адреналина, норадреналина, АКТГ, глюкокортикоидов, глюкагона) в крови и тканях и снижением концентрации анаболических гормонов (инсулин, тестостерон). Нарушение гормонального баланса приводит к преобладанию деструктивных процессов во многих органах и тканях (лимфоидной, мышечной, соединительной) за исключением печени. При этом развивается отрицательный азотистый баланс, усиливаются липолитические процессы, возникают гипергликемия, глюкозурия, лимфопения, эозинопения и др. Длительность этой фазы определяется интенсивностью и продолжительностью альтерирующего ноцицептивного воздействия, а также исходным функциональным состоянием организма.

В фазу резистентности отмечается уравнивание катаболических и анаболических реакций. Эта фаза, как правило, занимает 2-3 дня и сменяется анаболической стадией, в течение которой происходит усиление продукции андрогенов и, соответственно, преобладание их биологических эффектов: интенсификация процессов синтеза белка, гликогена, отложение жировых депо и т.д.

Характер системных метаболических и функциональных сдвигов, сопутствующих болевому синдрому, зависит не только от особенностей болевого воздействия (интенсивность, длительность и т.п.), но и от локализации формирования болевого ощущения.

Болевой синдром, возникающий при раздражении поверхностных покровов (кожи слизистых оболочек некоторых органов), сопровождается, как правило, возбуждением РФ, ствола головного мозга, активацией симпатoadреналовой, гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой систем, повышением артериального давления, гипергликемией и другими сдвигами.

Возникновение острой боли обусловлено ответной нейрогормональной и гуморальной стрессовой реакцией организма. Эфферентное звено реализуется активацией гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой системой, усилением продукции адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов, интенсификацией метаболизма их в тканях. При длительном или надпороговом ноцицептивном воздействии происходят достаточно быстрое истощение пучковой зоны коры надпочечников и, соответственно, снижение продукции ими глюкокортикоидов.

В условиях относительного дефицита глюкокортикоидов подавляются многие неспецифические реакции адаптации, свойственные стресс–синдрому, и боль приобретает патологический характер. Снижается сосудистый тонус, падает кровяное давление, прогрессируют шоковое состояние,

циркуляторная гипоксия и связанная с ней полиорганная недостаточность.

При активации симпатoadреналовой системы отмечается повышение тонуса симпатических нервов и выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, что инициирует включение в работу эндогенных антистрессорных механизмов защиты (усиливается синтез в структурах мозга, в различных органах и тканях тормозных медиаторов: энкефалинов, эндорфинов, глицина, серотонина, дофамина, ГАМК и т.д.). Однако, выделяясь в несоответствующих концентрациях, последние могут привести к усугублению расстройств гемодинамики, свойственных шокowому состоянию.

Висцеральная боль, исходящая из внутренних органов, по характеру сходна со «второй», протопатической болью. Висцеральная боль с трудом поддается четкой локализации, носит разлитой характер, сопровождается тягостными переживаниями, и, соответственно, в ряде случаев - активацией парасимпатической нервной системы и развитием вагальных эффектов (снижением артериального давления, брадикардией, гипогликемией, сокращением гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыделительной систем, что усиливает болевые ощущения). Этот феномен связан с тем, что большинство органов грудной и брюшной полости иннервируются блуждающим нервом, раздражение которого сопровождается активацией передних гипоталамических структур, включающих высший

вегетативный центр парасимпатической нервной системы, формированием соответствующих вагальных эффектов.

Боль в области операционной раны после абдоминальных и торакальных вмешательств затрудняет дыхание (пациент «щадит» болезненное место), снижается амплитуда дыхательных движений, уменьшаются дыхательный объем и функциональная остаточная емкость легких, повышается риск развития ателектазов, внутрилегочного шунтирования, гипоксемии и гиповентиляции. Уменьшение жизненной емкости легких делает невозможным эффективный кашель и удаление мокроты из дыхательных путей.

Общее самочувствие. Наиболее распространенной реакцией на острую боль является тревожность. Типичны нарушения сна, развитие депрессии, раздражительность и другие изменения психоэмоциональной сферы.

При хронической боли нейроэндокринная стрессовая реакция отсутствует или ослаблена. Стрессовые реакции встречаются при сильных рецидивирующих болях, обусловленных центральными и периферическими ноцицептивными механизмами. Выражены нарушения сна, аффективные расстройства (депрессия), полярные изменения аппетита, нарушения в коммуникационной сфере.

Кровь. В начальном периоде болевого синдрома возникают выраженные гиперкоагуляционные сдвиги за счет избыточной выработки адреналина и норадреналина, способствующих интенсификации процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, активации внешнего и внутреннего

механизмов формирования протромбиназной активности в связи с развитием циркуляторной гипоксии, повышением проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла и угнетением фибринолиза.

При развитии патологической боли усиливаются процессы микротромбообразования и эмболии в сосудах различных органов и тканей, создаются благоприятные условия для формирования тромбгеморрагического или ДВС-синдромов.

Сердечно-сосудистая система. Как уже отмечалось, активация симпатoadреналовой системы при раздражении поверхностных ноцицепторов обеспечивает поддержание активности механизмов срочной адаптации к ноцицептивному воздействию. При этом происходит увеличение силы и частоты сердечных сокращений, повышение возбудимости и проводимости миокарда, увеличение выброса депонированной крови, увеличение скорости кровотока, интенсификация метаболизма в миокарде, расширение коронарных сосудов, увеличение коронарного кровотока.

Однако длительное и чрезмерное усиление адренергических влияний в условиях длительного воздействия альтерирующего болевого фактора либо его воздействия в надпороговой интенсивности сопровождается развитием комплекса реакций повреждения. В условиях прогрессирующей тахикардии возникает резкое снижение сердечного выброса, сопровождающееся снижением минутного объема кровообращения, падением давления крови, развитием циркуляторной гипоксии. Укорочение диастолы в связи с

длительной тахикардией способствует дефициту коронарного кровотока на фоне увеличения потребности миокарда в кислороде, что может провоцировать либо усиливать ишемию миокарда.

Продолжая эту последовательность патобиохимических реакций в организме при длительном действии болевого стимула, отметим активацию лизосомальных гидролаз вследствие индуцированного болевым стимулом гипоксического синдрома, вслед за которыми активируются фосфолипазы, усиливающие гидролиз мембранных фосфолипидов и повышающие концентрацию высших полиненасыщенных жирных кислот в миокарде. Последние, с одной стороны, являются основным источником энергии для миокарда, а с другой, обладают аритмогенным действием.

Иным механизмом реакции в ответ на действие альтерирующего болевого стимула и последующего гипоксического синдрома является усиление процессов липопероксидации и снижение выраженности антиоксидантной защиты. Продукты перекисного окисления липидов повреждают мембранный аппарат и ферментные системы миокардиоцитов, что способствует их депротенизации, делипидизации и образованию сквозных каналов – кластеров. Одновременно с этим резко возрастает внутриклеточная концентрация кальция в миокардиоцитах, обусловленная положительными батмо- дромо- и хронотропными эффектами, наряду со снижением мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление кальция из саркоплазмы. Избыточная задержка кальция в кардиомиоцитах сопровождается нарушением диастолического расслабления

миокарда, вплоть до остановки сердца в систоле. При этом увеличивается захват кальция митохондриями, возникают их набухание, гипергидратация гиалоплазмы и органелл кардиомиоцитов, происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования и дыхания, прогрессирующий дефицит АТФ, значительное снижение сократительной способности миокарда и всех энергозависимых процессов в миокарде. Все перечисленное выше в совокупности характеризует усиление кальциевой альтерации миокарда, вследствие чего возможно развитие так называемой «кальциевой смерти клетки».

Система дыхания. Активация симпатoadреналовой системы при острой боли способствует повышению активности системы цитохромов, вследствие чего увеличивается потребление кислорода и выработка CO_2 , что является адекватным стимулом для хеморецепторных зон сосудов. В ответ на это усиливаются афферентные стимулирующие воздействия на инспираторные нейроны дыхательного центра, результатом чего является развитие гипер- и тахипноэ, увеличение минутного объема дыхания.

Усиление афферентной импульсации и повышение общего периферического сопротивления в сосудах большого круга кровообращения являются важными патогенетическими факторами перераспределения кровотока. Все это обуславливает повышение кровенаполнения сосудов малого круга кровообращения и повышения в них давления. Превалирование гидродинамического давления над коллоидно–осмотическим в паренхиме легких чревато возможностью развития

трансеудации и кровоизлияний в легочную ткань. Кроме того, высвобождение в больших количествах аллогенных веществ (кининов, гистамина, лейкотриенов, простагландинов, нейропептидов и др.) способствует спазму гладкой мускулатуры бронхов, усилению бронхиальной секреции, повышению проницаемости в сосудах микроциркуляторного русла легочной паренхимы (Яровая Г. А., 2001).

Таким образом, при доминировании реакций дезадапации в динамике прогрессирования болевого синдрома формируются как обструктивный, так и рестриктивный типы дыхательной недостаточности, обусловленные явлениями бронхоспазма и снижением площади газообмена в легких.

Пищеварительная система. Функциональные изменения со стороны пищеварительной системы в ответ на действие болевого стимула определяются местом приложения и интенсивностью альтерирующего стимула.

При возбуждении поверхностных ноцицепторов, как правило, активируется САС, происходит высвобождение АКГГ, глюкокортикоидов. Последние усиливают секреторную активность главных и париетальных клеток желудка, увеличивают агрессивность желудочного сока, минимизируя до минимума его рН и ингибируя формирование слизистого барьера, а также процессы репаративной регенерации. Описанный комплекс реакций дезадапации является патобиохимической основой развития диспептических расстройств, острых пептических язв желудка и кишечника, кровотечений.

Активация САС после оперативных вмешательств на органах брюшной полости может способствовать развитию атонии кишечника на фоне повышения тонуса сфинктеров вплоть до динамической кишечной непроходимости.

Однако в ряде случаев при формировании болевого синдрома с «молчащих» ноцицепторов органов брюшной полости возможна активация парасимпатического отдела ВНС с развитием соответствующих функциональных и патобиохимических нарушений. Подобные нарушения возникают при возбуждении висцеральных рецепторов тонкого и толстого кишечника, желче- и мочевыделительной систем, поджелудочной железы, что сопровождается спазмом гладкой мускулатуры, усугубляющим манифестацию болевого синдрома, брадикардией, снижением давления крови, усилением перистальтических сокращений гладких мышц.

Система выделения. Усиление активности симпатoadреналовой системы приводит к спазму афферентных артериол микрососудов почек, снижению гломерулярной фильтрации, увеличению тонуса сфинктеров и снижению моторики мочевыводящих путей, что в конечном итоге проявляется олигурией, а при неблагоприятной динамике болевого синдрома – формированием почечной недостаточности.

Одновременно происходит активация юкстакапиллярного аппарата почечной паренхимы, ренин–ангиотензин-альдостероновой системы, сопровождающаяся развитием вторичного гиперальдостеронизма. Избыточная продукция минералокортикоидов обуславливает усиление дистальной

реабсорбции натрия и воды, с параллельной активацией экскреции калия, что, с одной стороны, способствует развитию олигурии, а с другой стороны, является одной из причин повышения базального тонуса сосудов и формирования гипертензивного синдрома.

5. 11. Принципы топической и дифференциальной диагностики болевого синдрома

Тактика обследования и лечения больных при острой и хронической боли различается (Григорова І. А. та співавт., 2014).

При острой боли можно сразу приступать к лечению, а при хронической боли часто бывают необходимыми дополнительные исследования, направленные на выяснение источника боли, его локализацию, индуцированную болевым синдромом патологию внутренних органов и др.

Обследование пациентов при боли включает в себя:

- сбор анамнеза (выяснение природы боли, характера ее возникновения, продолжительности, а также данных о предшествующем лечении);
- физикальное обследование и дополнительные визуализационные методы (УЗИ, КТ, МРТ и т.д.). Эти исследования позволяют выявить не замеченные ранее травмы, опухоли, метаболические заболевания костей;
- количественная оценка выраженности боли. С этой целью применяются ряд клинических подходов, одним из которых является использование унифицированной системы оценки боли (Visual Analogous Pain Score), согласно которой выраженность

висцеральной боли – от 0 до 10 баллов – определяется стандартной линейкой шкалы боли (Рис. 17, 18).

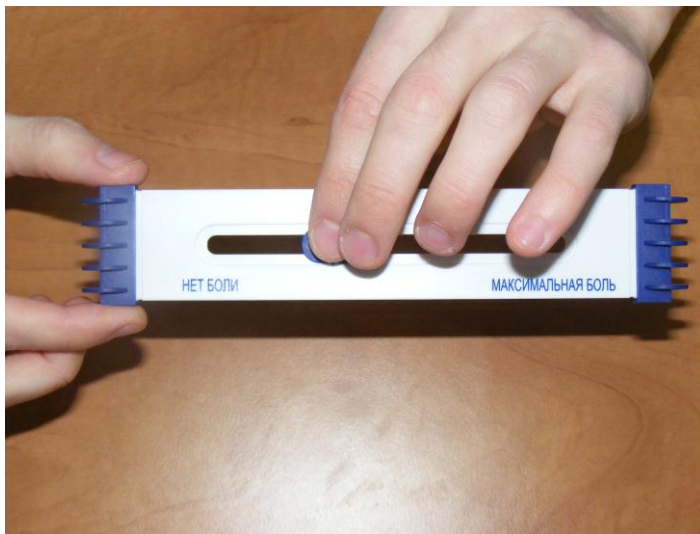


Рис. 17. Стандартная линейка определения боли (лицевая сторона, которая предлагается пациенту)

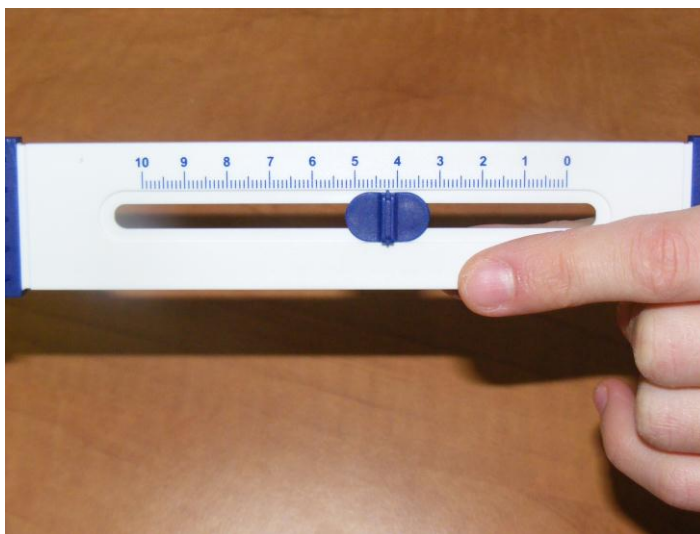


Рис. 18. Обратная сторона стандартной линейки определения боли

Из тестов, позволяющих количественно оценить боль, наибольшее распространение получили описанная выше ВАШ, а также опросник Мак-Гилла (см. стр. 97-101);

➤ психосоциальное обследование является важным при отсутствии объективных причин возникновения боли либо при несоответствии интенсивности боли и тяжести заболевания. Наиболее распространенные тесты – Миннесотский многофакторный личностный опросник (позволяет подтвердить роль психологических факторов в генезе боли) и ряд шкал, регистрирующих депрессивные переживания (например, Бека);

➤ электромиография и исследование нервно–мышечной проводимости позволяют дифференцировать неврологические заболевания от мышечных, определить уровень поражения нервной системы (спинной мозг, корешки спинномозговых нервов, нервные сплетения, периферические нервы). Исследование нервно–мышечной проводимости позволяет дифференцировать мононейропатии (в результате травмы, сдавления или ущемления) от полинейропатии (в результате демиелинизации или утраты аксонов) (Стоянов О. М. та співавт., 2011, 2013);

➤ термография является информативным обследованием при поражении соматических или вегетативных нервов, когда возникает патологическая сегментарная асимметрия (зоны повышенного и пониженного теплоизлучения). Повышение теплоизлучения наиболее характерно для острых процессов, а уменьшение – для хронических (подробнее см. стр. 114-120).

5. 12. Принципы патогенетической терапии болевого синдрома

В настоящее время основные патогенетические принципы устранения болевого синдрома включают в себя:

- 1) системную фармакотерапию;
- 2) местную анестезию;
- 3) психотерапию;
- 4) физиотерапию;
- 5) акупунктуру;
- 6) электростимуляцию.

Системная фармакотерапия включает в себя применение:

- нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторов ЦОГ), которые блокируют синтез простагландинов, оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действия (Харкевич Д. А., 2008);
- опиоидных препаратов, которые подавляют возбудимость центральных структур мозга, отвечающих за формирование болевого ощущения, в частности, таламуса, РФ, чувствительных зон коры головного мозга (постцентральной извилины). Опиоиды взаимодействуют δ -, μ - и κ -опиоидными рецепторами, вследствие чего достигается снижение внеклеточной концентрации калия и кальция, угнетение активности аденилатциклазы, а также снижение возбудимости постсинаптической мембраны (Купер Дж. Р. и соавт., 2002). Для опиоидных препаратов показано торможение выработки условных рефлексов, что ингибирует активность определенных подкорковых и корковых структур

ЦНС. Опиоидные препараты применяются для лечения острой боли, а также при боли, обусловленной злокачественными новообразованиями, оказывают противошоковое действие. Отрицательными эффектами опиоидов являются способность к привыканию к ним при их длительном применении, седативный эффект, угнетение дыхательного центра, активация рвотного центра и блуждающего нерва, гипертонус сфинктеров ЖКТ, желче- и мочевыделительной системы с одновременным снижением моторики этих органов;

- антидепрессантов, которые устраняют психоэмоциональный компонент боли посредством блокады пресинаптического захвата серотонина, норадреналина, дофамина и других нейромедиаторов боли. Антидепрессанты показаны при нейропатической боли (например, при постгерпетической невралгии и диабетической нейропатии). Известно, что они потенцируют действие опиоидов (Katzung B. G., 2003);
- кортикостероидов, которые обеспечивают развитие выраженного противовоспалительного и (вследствие этого) анальгетического эффектов. Кортикостероиды при болевых синдромах следует применять осторожно, помня об их побочных эффектах (минералокортикоидная активность, гипергликемия, остеопороз, риск развития пептической язвы, синдрома Иценко – Кушинга, иммунодефицита) (Katzung B. G., 2003);
- нейролептиков, которые применяют в случае рефрактерной нейропатической боли (особенно при каузалгии). Эти препараты блокируют адренергические и дофаминергические рецепторы в мезолимбической области,

устраняют биологические эффекты, вызываемые адреналином и другими адреномиметическими веществами; обладают антипсихотическим, седативным, гипотермическим, противорвотным действием (Харкевич Д. А., 2008);

- противосудорожных препаратов, применение которых показано при нейропатической боли, особенно при невралгии тройничного нерва вследствие торможения под их влиянием избыточной нейрональной гиперактивности, которая играет ведущую роль в генезе нейропатических расстройств (Кареліна Т. І. та співавт., 2014).

Местная анестезия – это анестезия, предполагающая исключение болевого восприятия путем воздействия на сегменты спинного мозга, при условии сохранения у больного сознания. Местный анестетик влияет на генерацию и проведение нервных импульсов, блокирует активность проводящих болевые импульсы рецепторов, блокирует ток ионов Na^+ в клетку и генерацию потенциала действия. Порядок анестезии нервных стволов зависит от диаметра и толщины миелиновой оболочки. Первоначально анестезии подвергаются тонкие немиелизированные С-волокна, затем - тонкие миелинизированные А δ , толстые миелиновые А β (иными словами, первоначально выключается ВНС, далее - болевая и температурная, тактильная чувствительность, проприоцептивная и двигательная импульсация).

Применение *физиотерапии* основано на возможности развития анальгетического эффекта вследствие теплового и/или холодного воздействий. Поверхностное согревание может быть

обеспечено контактным способом (парафиновые ванночки), конвекцией (гидротерапия), лучевыми методами (инфракрасное излучение). Для глубокого прогревания используют УВЧ, ультразвук, коротко- и микроволновую диатермию (эффективно устраняют боли, исходящие из глубокорасположенных суставов и мышц). Холод вызывает вазоконстрикцию, способствует уменьшению отека. Для охлаждения используют холодное обертывание, массаж кусочками льда, охлаждающие аэрозоли (этилхлорид, фторметан).

Электростимуляция. Выделяют чрескожную электростимуляцию, электростимуляцию спинного мозга, внутримозговую стимуляцию, транскраниальную магнитную стимуляцию структур мозга, которые оказывают анальгетические воздействия:

- использование чрескожной стимуляции основано на «воротной» теории боли, которая постулирует, что афферентный импульс, проходящий по толстым Аβ-волокнам, конкурирует с импульсом, проходящим по тонким болевым волокнам. Считается также, что в условиях высокочастотной чрескожной электростимуляции блокируется активность мелких афферентных волокон, которые обеспечивают проведение болевого импульса;
- электростимуляция спинного мозга достигается путем непосредственного воздействия на толстые Аβ-волокна в задних столбах спинного мозга. Эффективна при нейропатических болях;

- внутриримозговая стимуляция достигается имплантацией электродов при соматической неустранимой боли, обусловленной злокачественными новообразованиями, в центральное и околожелудочковое серое вещество, а при нейропатических болях – в специфические чувствительные ядра таламуса. При внутриримозговой имплантации электродов следует опасаться развития внутричерепных кровоизлияний и инфекционных процессов;
- транскраниальная магнитная стимуляция – это метод, позволяющий неинвазивно стимулировать кору головного мозга при помощи коротких магнитных импульсов. Показана способность возбуждать ингибиторные нейроны коры при транскраниальной магнитной стимуляции, что считается основой развития под её влиянием аналгетического эффекта (Александрова В. А. и соавт., 1996; Михно Л. Е. и соавт., 1998; Евтушенко С. К., Казарян Н. Э., 2007; Лебедев В. П., 2009).

Психотерапия включает в себя:

- когнитивную психотерапию, которая основана на предположении, что отношение больного к боли может оказывать влияние на ее восприятие. Чаще всего применяются методики отвлечения внимания и формирования образов;
- методику психической релаксации, которая позволяет больному самостоятельно влиять на аффективный и вегетативный компоненты болевого ощущения путем активного последовательного расслабления различных групп мышц;

- гипноз, позволяющий изменить восприятие боли с помощью концентрации внимания на других ощущениях, отвлечения от боли, сосредоточения на постороннем предмете.

Акупунктура. Существует гипотеза, что механизм действия акупунктуры заключается в стимуляции высвобождения эндогенных опиатов, так как ее действие устраняется введением налоксона. Акупунктура заключается во введении игл в отдельные точки на поверхности тела, которые располагаются вдоль условных линий (меридианов) и эффективна при хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата и головной боли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агавелян Э. Г., Степаненко С. М. Мышечные релаксанты у детей: современные подходы // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - № 1. - С. 14-17.
2. Александрова В. А., Лебедев В. П., Рычкова С. В. Стимуляция эндорфиновых структур мозга – новый немедикаментозный способ лечения // Журн. невропатол. психиатр. – 1996. – № 2. – С. 101-104.
3. Анохин П. К., Орлов И. В., Ерохина Л. Г. Боль // БМЭ. – М.: Энциклопедия, 1976. – Т. 3. – С. 294-298.
4. Арманас О. В., Котов А. А. Фантомная боль // Мед. помощь. – 2001. - № 6. – С. 26-28.
5. Бабушкин Е. Л. Методика тактильного воздействия на болевую чувствительность кожи. – Информ. письмо. – К., 1997. - Вып. 4. – 2 с.
6. Балашова Т. В., Андреева Н. А. Современные представления о патогенезе боли // Тихоокеанский мед. журн. – 2012. - № 3. – С. 13-16.
7. Барило О. С., Фурман Р. Л., Благуно О. Д. Динаміка больового синдрому в пацієнтів з переломами нижньої щелепи при використанні препарату нуклео ЦМФ // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2014. – Т. 18, №2. - С. 52-56.
8. Батуев А. С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. — СПб.: Питер, 2010. — 317 с.
9. Вейн А. М., Данилов Ал. Б. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А. М. Вейна. – М.: МЕДпресс, 1999. – 372 с.
10. Бондаренко Д. А., Дьяченко И. А., Скобцов Д. И., Мурашев А. Н. Модели для изучения анальгетической активности // Биомедицина. - 2011. - №2. – С. 87-93.
11. Возианов А. Ф., Пасечников С. П., Попов В. А. Диагностические возможности жидкокристаллической термографии в урологии // Врачебное дело. – 1982. - № 5. – С. 20-23.
12. Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. - Л.: Наука, 1976. - 191 с.
13. Волошин Г. Г. Тепловий рисунок шкіри здорової людини // Лікарська справа. – 2002. - № 5. – С. 20-21.
14. Воробьева О. В., Козлова И. М. Возможности баклофена в комплексной анальгезии пациентов с острой неспецифической болью в спине // Cons. med. – 2006. – Т. 8, №8. – С. 48-50.
15. Гайворонский И. В., Ничипорук Г. И., Гайворонский А. И. Анатомия и физиология человека. – М, 2011. - 496 с.
16. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы в клинической практике. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. – 252 с.

17. Голубев Л. А., Бабак С. Л., Григорьянц Г. А. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы // Южно-Российский мед. журн. - 2001. - № 1-2. - С. 34-38.
18. Гончар Н. В., Ключева Е. Г. Вегетативная дисрегуляция и диагностическое значение тепловидения у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Педиатрия. - 1987. - № 7. - С. 55-59.
19. Горанский Ю. И., Кузнецов И. В. Новое в контроле и объективизации лазерной терапии больных с проявлениями пояснично-крестцового радикулита / Санаторно-курортное лечение больных с заболеваниями нервной системы. - Славянск, 1990. - С. 155-156.
20. Григорова И. А., Товажнյанская Е. Л. Особенности формирования гипотиреоидных полиневропатий // Укр. неврол. журн. - 2008. - № 2. - С. 67-72.
21. Григорова І. А., Соколова Л. І., Герсимчук Р. Д. та ін. Неврологія / за ред. І. А.Григорової, Л. І. Соколової. - К.: ВСВ «Медицина», 2014. - 640 с.
22. Гринштейн А. М. Пути и центры нервной системы. - М.: Медгиз, 1946. - 326 с.
23. Данилов А. Б. Современные подходы к лечению боли. Новые возможности: флупиртин. - М., 2011. - 144 с.
24. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес. 2007. - 75 с.
25. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. М.: АММ ПРЕСС, 2012. - 568 с.
26. Данилов А. Б. Типы и патофизиологические механизмы боли – значение для клинической практики // Manage pain. – 2014. - № 1. – С. 4.-9.
27. Дуринян Р. А., Арефьев В. В., Василенко А. М. Разработка опросника для регистрации болевых ощущений и метода их количественной оценки // Анест. реаниматол. – 1983. - № 5. – С 3-5.
28. Евтушенко С. К., Казарян Н. Э. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии // Межд. неврол. журн. – 2007. – № 5. – С. 119-126.
29. Зозуля И. С., Бредихин А. М. Миофасциальный болевой синдром: диагностика, лечение // Укр. мед. часопис. – 2011. - № 3. – С. 5-7.
30. Иваничев Г. А. Боль как интегративная функция организма. Рецепция и перцепция ноцицептивного потока // Альтернативная медицина. - 2006. - №2. - С.4-7.
31. Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А. Средства и методы неопиатной анальгезии с позиции концепции об адренергической регуляции болевой чувствительности // Анест. реаниматол. - 1991. - №3. - С. 65-68.

32. Кареліна Т. І., Касевич Н. М. Неврологія / за ред. Н. В. Литвиненко. – К.: Медицина, 2014. – 287 с.
33. Кассиль Г. Н. Наука о боли. – М.: Медицина, 1975. – 400 с.
34. Колоколов О. В., Салина Е. А., Ситкали И. В. и др. Боль в спине: дифференциальная диагностика и рациональная фармакотерапия // РМЖ Неврология. – 2014. - № 6. – С. 24-27.
35. Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. – М.: Мир., 2000. – 469 с.
36. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.
37. Крыжановский Г.Н. Патологические системы в деятельности ЦНС // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. - № 6. – С.18-23.
38. Кузьменко В. В., Фокин В. А., Маттис Э. Р. и др. Психологические методы количественной оценки боли // Сов. мед. - 1986. № 1. - С. 44-48.
39. Кулинский В. И. Передача и трансдукция гормонального сигнала в разные части клетки // Соросовский Образовательный Журнал. – 1997. - №8. – С. 14-19.
40. Купер Дж. Р., Блум Ф. Э., Рот Р. Х. Биохимическая основа нейрофармакологии. – Нью-Йорк: Oxford University Press, 2002. – 468 с.
41. Курако Ю. Л., Стоянов А. Н., Варбанец Е. И. О возможности экспертной оценки вегетативной функции / Перспективы развития судебной медицины и смежных дисциплин в ВУЗах Украины. - Одесса, 1994. – С. 129-132.
42. Курако Ю. Л., Горанский Ю. И., Кузнецов И. В. Тепловидение в диагностике компрессионно-ишемических невропатий // Матер. межд. конф. – Одесса, 1995, А. – С. 33-34.
43. Курако Ю. Л., Горанский Ю. И., Кузнецов И. В. К ранней диагностике токсических полиневропатий // Матер. межд. конф. – Одесса, 1995, Б. - С. 35-36.
44. Курако Ю. Л., Стоянов О. М. Соляной синдром // Одесский мед. журн. – 1997. - № 1 (42). – С.13-15.
45. Лебедев В. П. Транскраниальная электростимуляция // Физиотерапия – национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – С. 106-108.
46. Лобенко А. А., Асмолов А. К. Метод реком. по применению кожной цветной жидкокристаллической термографии в диагностике заболеваний на морских судах. – Одесса, 1981. – 18 с.
47. Лобенко А. А., Волянский В. Е. Адаптация человека к условиям Мирового океана. – К.: Здоровье, 1997. – 126 с.
48. Минаева Н. Г. Инициатива по болям в пояснице // Неврол. журн. – 2001. -№ 3. – С. 53-57.

49. Михно Л. Е., Бабов К. Д., Фисенко Л. И. Применение транскраниальной электроанальгезии у больных в остром и предостром периодах инфаркта миокарда // Мед. реабил., курортол. физиотер. – 1998. – № 1 (13). – С. 8-10.
50. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. - М: Изд-во МГУ, 1998. – 189 с.
51. Никулин М.А. Термография – индикатор биоэнергетических процессов при лазеротерапии // Тепловизионная медицинская аппаратура и практика ее применения. – 1988. – Ч. 2. – С. 153-154.
52. Новиков А. В., Яхно Н. Н. КРБС как вариант хронической нейропатической боли // Русск. мед. журн. – 2001. - Т.9, № 25. – С. 1152-1160.
53. Новиков А. В., Яхно Н. Н. Невропатическая боль. Патофизиологические механизмы и принципы терапии / РМЖ. – 2001. - № 7-8. – С. 318-321.
54. Павленко А. Ю., Хижняк А. А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи // Медицина неотложных состояний. – 2006. - № 2. - С. 45-50.
55. Пейпец Дж. Висцеральный мозг, его строение и связи // Ретикулярная формация мозга. М., 1962 – С. 520-532.
56. Порозовнюк В. В., Шинкаренко Т. Є, Приймич У. І. Невропатичний компонент болі при захворюваннях кістково-м'язової системи: огляд літератури та результати власних досліджень // Біль. Суглоби. Хребет. – 2014. - № 4. – С. 5-13.
57. Самосюк И. З., Самосюк Н. И. Основные принципы и методы применения физических факторов для лечения болевых синдромов у постинсультных пациентов // Практик. Ангіологія. - 2008. - № 5 (16). – С. 61–65.
58. Слободин Т. Н. Патогенез и современные подходы к лечению хронической боли // НЕЙРОNEWS. – 2014. - №7 (42). - С.34-40.
59. Смирнов В. М., Будылина С. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность. — М.: Издат. центр «Академия», 2003. – 304 с.
60. Справочник по клинической нейровегетологии / под ред. В. А. Берсеньева, Г. П. Губы, О. А. Пятака. – К.: Здоровье, 1990. – 273 с.
61. Стоянов А. Н. Новое в тепловизионной диагностике соллярного синдрома // Матер. межд. конф. – Одесса, 1995. – С. 58-59.
62. Стоянов А. Н. Стратегия купирования хронических вегетативных болей // Укр. мед. альманах. – 2002. - Т. 5, № 6. – С 134-137.
63. Стоянов О. М., Вастьянов Р. С., Олексюк-Нехамес А. Г. Експериментально-клінічні, електрофізіологічні феномени та лікування алкогольної полінейропатії // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 69-71.

64. Стоянов О. М., Сон А. С., Скоробреха В. З. та ін. До терапії алкогольних полінейропатій // Укр. журн. боли. – 2013. - №3. – С. 100-101.
65. Стоянов А. Н. Состояние и коррекция дисфункций вегетативной системы на различных уровнях ее организации – Дис. ... д.м.н., Одесса, 2014. – 425 с.
66. Тарасова О. С., Родионов И. М. Множественность медиаторов в симпатических нервах и регуляция артериального давления // Биология и мед. Наука. – 2002. - С. 1-8.
67. Харкевич Д. А. Фармакология. – М.: ГэотарМед, 2008. - 113 с.
68. Хомутов А. Е., Кульба С. Н. Анатомия ЦНС. - Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 315 с.
69. Циркин Н. А., Цапок В.М. Нормальная физиология. – М.: Издательство «МИА». 2007 – 345 с.
70. Шиффман Х. Р. Ощущение и восприятие. - СПб.: Питер, 2003. - 928 с.
71. Шкроб Е. О. Абдоминалгический синдром нейрогенной природы. Вопросы клиники, патогенеза, лечения. Автореф. ... к. м. н. – М., 1990 – 18 с.
72. Шогам И. И. Совершенствование методов исследования общей чувствительности в неврологической практике. – Метод.реком. – Харьков, 1978. – 21 с.
73. Шухов В. С. Этапная реабилитация пациентов с поясничной болью в условиях курорта. – М.: Профиздат, 1988. – 89 с.
74. Шухов В. С. Суставные боли // Твое здоровье. – М.: Знание, 1992. – Вып. 4. – 112 с.
75. Шухов В. С. Проблема стандартизации оценки эффективности анальгезии: измерение боли // Межд. мед. журн. – 2000. - № 2. – С. 31-40.
76. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции // Вопросы мед. химии. - 2001. - Т. 47, № 1. - С. 20-42.
77. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давидов М. Л. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. - 2008. № 3 (20). – С. 23-35.
78. Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., Босикова Э. П. Применение термографии в клинической практике // Врач. Дело. – 1989. - № 6. – С. 24-27.
79. Яхонтова О.И., Рутгайзер Я.М. Термография. Пульмонология: Учебн. пособ. – Петрозаводск, 1992. – 92 с.
80. Anand K. J. S., Stevens B. J., Ferrante F. M. Principles of opioid pharmacotherapy: practical implications of basic mechanisms // J. Pain Symptom Managet. – 1996. – Vol. 11, N 5. – P. 265-273.
81. Beecher H. K. Measurement of Subjective Responses. N.Y., 1959. – 154 p.

82. Burnstock G., Verkhatsky A. Purinergic Signalling and the Nervous System. - Dordrecht: Springer Scient & Business Media, 2012. – 750 p.
83. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / Bouhasira D., Attal N., Alchaar H. et al. // Pain. – 2005. – Vol. 114, N 1-2. – P. 29-36.
84. Daut R. L., Cleeland C. S., Flanery R. C. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in canctr and other diseases // Pain. – 1983. – Vol. 17, N 2. – P. 197-210.
85. Donkelaar H. J. Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders. — Springer, 2011. – 860 p.
86. Dostrovsky J. O. Role of thalamus in pain // Prog. Brain. Res. - 2000. Vol. 129. - P. 245–257.
87. Effects of epidural steroid injection on pain due to lumbar spinal stenosis or herniated disks: a prospective study / Rivest C., Katz J. N., Ferrante F. M., Jamison R. N. // Arthritis Care and Research. – 1998. – Vol. 11, N 4. – P. 291-297
88. Ehrlich G. E., Knaltaev N. G. The World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Management, 1999. – 150 p.
89. Fernandez E, Sheffield J. Relative contributions of life events versus daily hassles to the frequency and intensity of headaches // Headache. 1996. -Vol. 36, N 10. – P. 595-602.
90. Heft M. W., Paker S. R. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain // Pain – 1984. – Vol. 19, N 2. - P. 153-161.
91. Hobbins W. Thermography and Pain. – New York: Alan R. Liss Inc., 1982. – P. 361-375.
92. Huskisson E. C. Measurement of pain // Lancet. – 1974. – Vol. 2 (7889). – P. 1127-1131.
93. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Medical, 2003. – 454 p.
94. Kiernan J. A. Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 427 p.
95. Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain / Casey K. L., Beydoun A., Boivie J. et al. // Pain. – 1996. – Vol. 64, N3. – P. 485-491.
96. Lima D. R. History of Medicine. - Medsi, R. J., 2004. - 123 p.
97. Loeser J. D., Treede R.-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology // Pain. – 2008. – Vol. 137. – P. 473-477.
98. Luck S. An Introduction to the Event-Related Potential Technique (Chapter 1) Handbook of psychophysiology / Eds. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, G. G. Berntson. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. - 232 p.

99. MacNab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients // *J. Bone Joint Surg.* – 1971. – Vol. 53. – P. 891–903
100. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain // *J. Dent. Educ.* - 2001. -Vol. 65. -P. 1378-1382.
101. Montgomery S. A., Asberg M. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / *Br. J. Psychiatry.* - 1979. – Vol. 134. – P. 382-389.
102. Moroz V. M., Shandra A. A., Vastyanov R. S. et al. *Physiology* / ed. by V. M. Moroz, O. A. Shandra. - Vinnytsia : Nova knyha publ., 2011. - 888 p.
103. Papez J. W. A proposed mechanism of emotion. 1937 // *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 1995. – Vol. 7, N 1. – P. 103-112.
104. Praetorius H. A. Leipziger Intrarenal purinergic signaling in the control of renal tubular transport // *J. Annu Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 377-393.
105. Reading A. E., Everitt B. S., Sledmere C. M. The McGill Pain Questionnaire: a replication of its construction // *Br. J. Clin. Psychol.* – 1982. – Vol. 21, N 4. – P. 339-349.
106. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat // *J. Comp. Neurol.* - 1954. – Vol. 100, N 2. – P. 297–379.
107. Salokangas R. K., Poutanen O., Stengard E. Screening for depression in primary care. Development and validation of the Depression Scale, a screening instrument for depression // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995. – Vol. 92. – P. 10–16.
108. Short-term prognostic factors in lumbar disc surgery: the low back prognostic score is of predictive value / Woertgen C., Gliese M., Rothoer R. D. et al. // *Zentralbl. Neurochir.* – 1998. – Vol. 59, N 1. – P. 4-13.
109. *The Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects - Part II: Neuropathology of the Human Hypothalamus and Adjacent Brain Structures*/ Swaab D. S. (ed.).— Elsevier, 2004. – 597 p.
110. Tursky B., Jammer L. D., Fridman R. The pain perception profile: a psychophysical approach to the assessment of pain report // *Behav. Ther.* – 1982. – Vol. 13, N 3. – P. 376-394.