

«Физиология боли»

Анатомо-физиологические основы учения о боли

- Несмотря на пристальное внимание к проблеме анальгезии, до сих пор нет общепризнанного определения, что же такое боль. В отличие от сенсорных ощущений (осязание, слух и т.п.) она не является мономодальным чувством и возникает не только при раздражении сенсорных рецепторов. Боль – это не просто симптом многих острых и хронических заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, вовлекающий механизмы формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, в целом идентичные комплексу стресс-реакции на неблагоприятные воздействия.

- Установлено, что возникающая при повреждении тканей боль носит фазовый характер: сначала она острая и хорошо локализованная, а затем через несколько секунд сменяется разлитой, менее острой и более эмоционально окрашенной. Такую динамику болевых ощущений связывают с участием различных афферентных систем в проведении ноцицептивных импульсов.

- П.К. Анохин (1958) рассматривал боль как своеобразное психическое состояние человека, определяющееся совокупностью физиологических процессов в центральной нервной системе, вызванных к жизни каким-либо сверхсильным или разрушительным раздражителем. Крупный английский физиолог Ч. Шерингтон определил ее как психическое дополнение защитного рефлекса.

Нейрофизиологические механизмы боли

- Ведущая роль в формировании реакции организма на повреждение принадлежит нервной и эндокринной системам. При этом нейрофизиологические процессы в ЦНС развертываются в основном под влиянием потока ноцицептивных импульсов, берущих начало в соответствующих рецепторах поврежденных тканей. Но это нередко, особенно при тяжелой травме, не единственный источник импульсации, возбуждающей структуры ЦНС.

- Например, при сопутствующей травме кровопотере, гипоксемии, ацидозе возбуждающая импульсация исходит также от баро- и хеморецепторов. Раздражающее влияние на структуры мозга, контролируемые через афферентные пути системы жизнеобеспечения организма, часто усугубляются влиянием со стороны психической сферы. Имеет значение и прямое возбуждающее влияние на ЦНС некоторых биологически активных веществ, попадающих в кровоток из разрушенных тканей.

- Рецепторы, воспринимающие повреждение тканей и формирующие афферентный поток импульсов, являются специфическими. Они получили название *болевых*. В современной литературе широко используется термин «ноцицептор» в качестве аналога «болевого рецептора», так как разные по своей модальности стимулы, способные вызвать боль, являются следствием повреждения тканей – ноцицепции по Ч. Шерингтону.

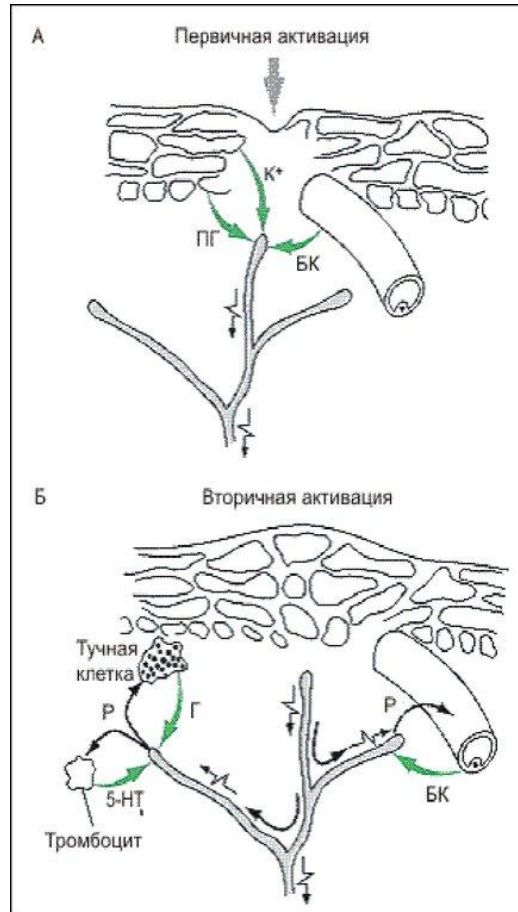
- Гипотезу о существовании специфических болевых рецепторов первым выдвинул М. Frey (1894). В настоящее время считается, что они представляют собой свободные нервные окончания немиелинизированных волокон и имеют множество концевых разветвлений с мелкими аксоплазматическими отростками, образующими плексиморфные сплетения в различных тканях и органах.

- В зависимости от возбуждающих факторов выделяют две их разновидности: механорецепторы (реагирующие на само повреждение) и хеморецепторы (реагирующие на результат этого повреждения). Раздражение первых происходит в результате деформации структур клеток в поврежденных тканях. Вторые возбуждаются веществами, которые в физиологических условиях в тканях отсутствуют или содержатся в незначительных количествах.

- Выделяют 3 типа таких веществ -
тканевые (серотонин, гистамин,
ацетилхолин, некоторые
простагландины, ионы K^+ и H^+),
плазменные (брадикинин, каллидин) и
выделяющиеся из нервных окончаний
(субстанция Р и др.).

- Допускается, что одни субстанции, содержащиеся в основном в тканях, непосредственно активируют концевые разветвления немиелинизированных волокон и приводят к импульсной активности высокопороговых кожных, висцеральных и мышечных афферентов. Они вызывают ощущение боли у человека и псевдоаффективную ноцицептивную реакцию у животных при аппликации на ткани. Другие (кинины и пр.), сами не вызывающие боль, усиливают эффект ноцицептивного воздействия иной модальности.

- Субстанция Р выделяется непосредственно из терминалей и взаимодействует с рецепторами, локализованными на их мембране. Деполяризуя ее, она вызывает генерацию импульсного ноцицептивного потока. Предполагается, что субстанция Р, содержащаяся в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев, действует и как синаптический передатчик в нейронах заднего рога спинного мозга.



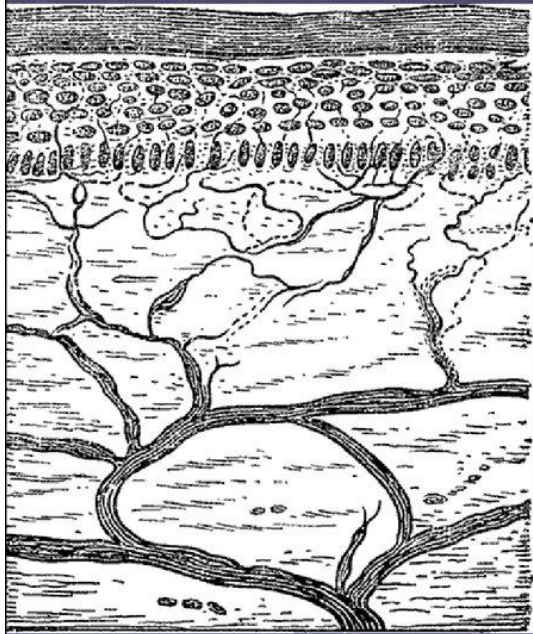
А. Первичная активация. Интенсивная механическая стимуляция (давление) активирует болевые рецепторы и повреждает ткань. Повреждение клеток ведет к высвобождению K^+ , синтезу простагландинов и брадикинина. Простагландины повышают чувствительность болевых окончаний к брадикинину и другим медиаторам болевой чувствительности.

Б. Вторичная активация. Возбуждение распространяется не только к спинному мозгу, но и (антидромно) на разветвления болевых окончаний, стимулируя выделение пептидных медиаторов, в том числе вещества Р. Вещество Р вызывает расширение сосудов и нейрогенный отек, что приводит к дальнейшему накоплению брадикинина. Кроме того, оно способствует высвобождению гистамина из тучных клеток и серотонина из тромбоцитов.

БК - брадикинин; Г - гистамин; ПГ - простагландины; 5-НТ - серотонин; Р - вещество Р.

- В качестве химических агентов, активирующих свободные нервные окончания, рассматриваются в том числе и не идентифицированные до конца вещества или продукты разрушения тканей, образующиеся при сильных повреждающих воздействиях, при воспалении, при локальной гипоксии. Например, арахидоновая кислота в нормальных условиях эстерифицируется и входит в состав фосфолипидов клеточных мембран. После повреждения клетки под действием активированного фермента фосфолипазы А она высвобождается из клеточных мембран.

Болевые рецепторы и
нервные волокна кожи



- Рассматриваемые виды ноцицептивных рецепторов распределены в тканях неравномерно. Механорецепторов больше в поверхностных слоях кожи, в фасциях, суставных сумках; хеморецепторы имеют более высокую концентрацию в глубоких слоях кожи, стенках сосудов, в висцеральных оболочках.

- Процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности на окончаниях чувствительных нервов носит название трансдукции. Истинные механизмы этого процесса пока неясны. Предполагают, что трансформация разномодальных раздражителей в электрический импульс осуществляется независимыми механизмами.

- Наряду с трансдукцией ноцицепцию составляют еще 3 физиологических процесса:
 - трансмиссия,
 - модуляция,
 - перцепция.

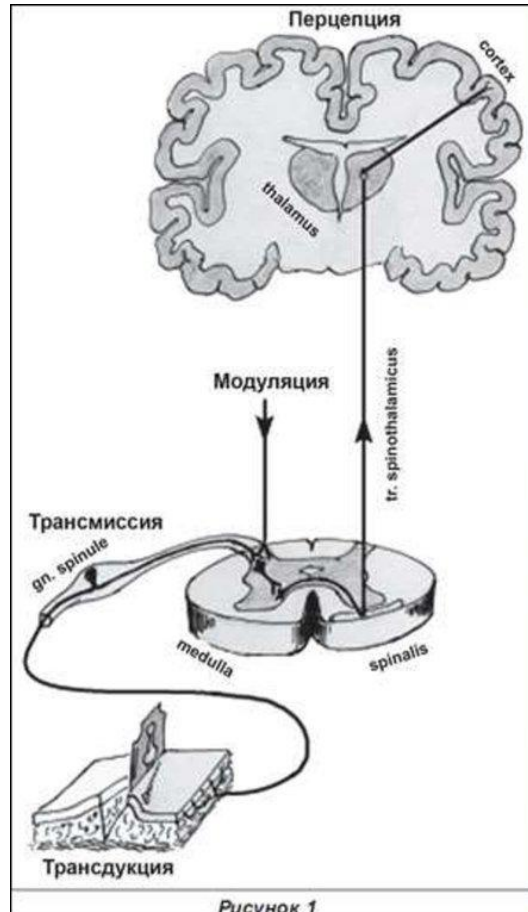
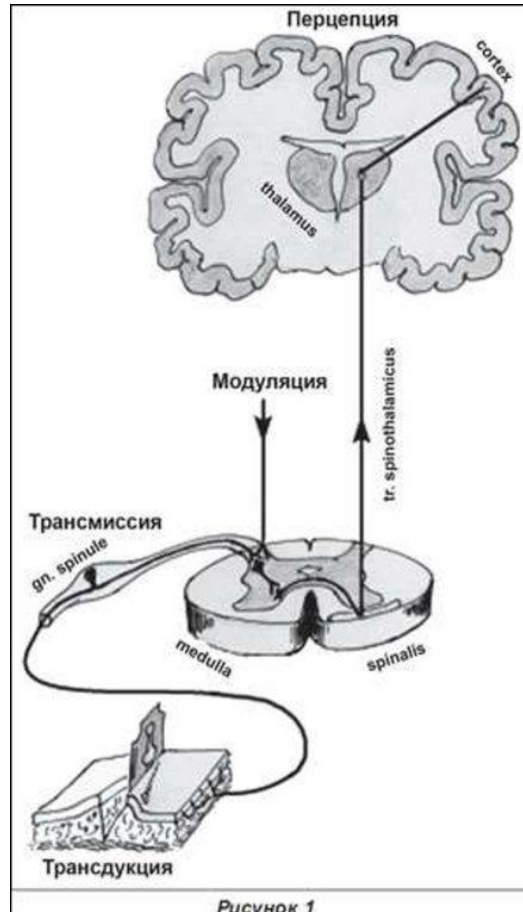


Рисунок 1

■ Трансмиссия - проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервов. Проводящие пути, ее обеспечивающие, сформированы из трех компонентов:

- первичного чувствительного афферентного нейрона, доходящего до спинного мозга,
- восходящего промежуточного нейрона, простирающегося от спинного мозга до стволовой части головного мозга и таламуса,
- таламокортикальных проекций.



- **Модуляция** - это процесс, при котором ноцицептивная трансмиссия модифицируется под влиянием нейрональных воздействий.
- **Перцепция** является финальным процессом, при котором трансдукция, трансмиссия и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль

- От рецепторов возбуждение передается по нервным волокнам, которые являются аксонами нейронов межпозвоночных ганглиев. Структура и проводимость их неодинаковы. Применительно к импульсам, имеющим отношение к повреждению, выделяют волокна, обозначаемые латинскими буквами "А" и "С". Первые имеют хорошо выраженную миелиновую оболочку, связаны в основном с механорецепторами и обладают высокой скоростью проведения возбуждения (более 3 м/с).

- Среди них выделяют: а) $A\beta$ ($A\alpha$) – толстые волокна, передающие импульсы с высокой скоростью (35 – 100 м/с) и ответственные за низкопороговую механочувствительность, например при прикосновении;

- б) $A\delta$ -волокна – более тонкие, передающие импульсы со скоростью 3-30 м/с. Они отвечают за передачу быстрой острой боли и с ноцицепторов, и с терморецепторов.

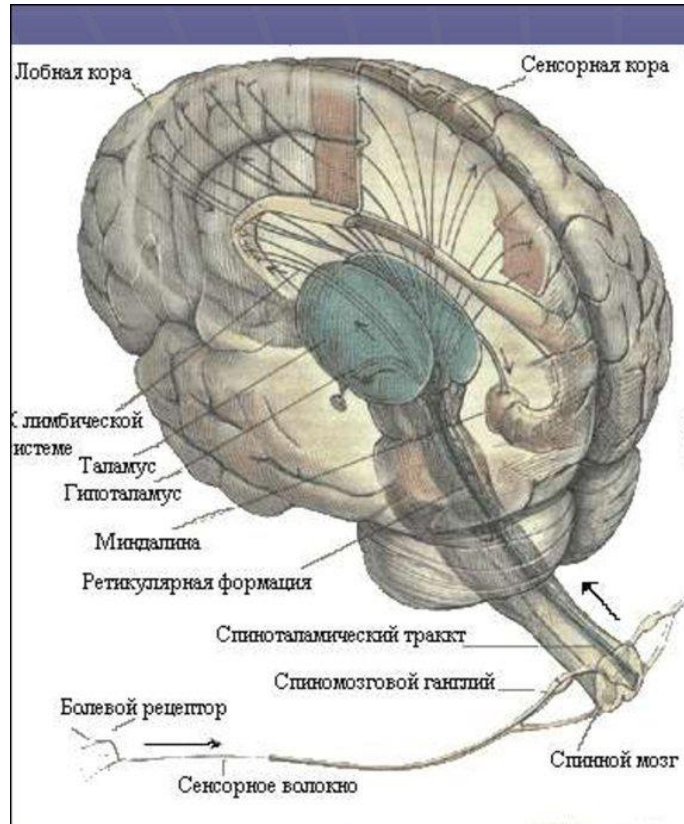
- Волокна же "С" еще тоньше, имеют скудную миелиновую оболочку и низкую проводимость (0,2-2 м/с) и связаны с тупой, длительной, истощающей болью, они особенно чувствительны к химическим воздействиям.

- Основными проводниками кожной и висцеральной болевой чувствительности считают $A\delta$ - и C-волокна. Афферентные миелинизированные волокна большого диаметра не повышают свою активность в ответ на повреждающую стимуляцию и поэтому не могут участвовать в ноцицепции.

- При сопоставлении ощущения боли у человека со спектром вовлеченных в возбуждение афферентных волокон при раздражении кожных нервов было убедительно показано, что «первичная» боль связана с афферентной импульсацией в $A\delta$ -волоконках, а «вторичная» - с C -волоконками. Нарушение проведения возбуждения в миелиновых волокнах (сдавление, ишемия) приводит к ослаблению «первичной» боли, но «вторичная» боль может даже усиливаться.

- Аfferентные волокна различного калибра по-разному распределяются уже в задних корешках перед их входом в спинной мозг – толстые миелинизированные проводники занимают их медиальную часть, а тонкие миелинизированные и С-волокна располагаются более латерально. Перерезка этих латеральных пучков сопровождается уменьшением боли.

- Клетки чувствительных нейронов расположены в межпозвоночном ганглии (ганглии заднего корешка). Их центральный отросток проникает в задний рог спинного мозга в составе заднего корешка, а передний отросток входит в состав спинномозгового нерва.



- После входа в спинной мозг Аδ и С- волокна в составе тракта Лиссауэра идут в каудальном и ростральном направлениях в пределах 1-2 сегментов и оканчиваются в дорсальной части заднего рога.

- Задние рога спинного мозга служат первой "релейной станцией" на пути импульсации к вышележащим отделам ЦНС. Именно здесь происходит взаимодействие между каналами болевой и неболевой чувствительности, на основании которого формируется поток восходящей импульсации нового качества и происходит переключение нервных волокон на нейроны второго порядка, а также на двигательные и симпатические нейроны с образованием сегментарной эфферентации к исполнительным структурам.

- В настоящее время считают, что формирование восходящего ноцицептивного потока в спинном мозге происходит не только на основании взаимодействия разномодальных афферентных входов на релейных (конвергентных) нейронах, но и в результате возбуждения «специфических болевых» нейронов, имеющих восходящие проекции. Предполагают, что активация этих нейронов происходит под воздействием различных биологически активных соединений (некоторых нейропептидов, в частности серотонина, активирующих аминокислот и пр.), которые являются нейротрансмиттерами при передаче ноцицептивного импульса.

- Интересно, что они могут опосредовать повторную стимуляцию ноцицептивных нейронов и повышать их чувствительность к приходящим импульсам. Данный эффект называют *вторичной гипералгезией (сенситизацией)*.

- К числу модуляторов сенситизации (вторичной или центральной) относят субстанцию Р, вазоинтестинальный пептид, холецистокинин, ангиотензин, аланин, возбуждающие аминокислоты L-глутамат и L-аспартат.

- На мембране нейронов находятся рецепторы, связанные с L-белком. Нейромедиаторы взаимодействуют с этими рецепторами, изменяя возбудимость мембраны нейрона и вызывая выход ионов кальция из внутриклеточных депо. Активация NMDA (N-methyl-D-aspartate) – рецепторов увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция в спинномозговых нейронах и активизирует фосфолипазу, что в конечном счете приводит к простагландиногенезу.

- Наряду с этим ноцицептивные импульсы распространяются по восходящим путям спинного мозга. Различают две классические восходящие афферентные системы. Одна из них (лемнисковая) в пределах спинного мозга располагается в дорсальной и дорсолатеральной зоне белого вещества, другая (экстралемнисковая) – в его вентролатеральной (антеролатеральной) части.

- Лемнисковая система включает задние столбы спинного мозга, спиноцервикальный и неоспиноталамический тракты. Последний имеет прямое отношение к интеграции болевой перцепции и к проявлению первичной, т.е. хорошо локализованной боли.

- Экстралемнисковые пути расположены в боковых столбах спинного мозга. В зависимости от места окончания восходящая антеролатеральная система разделяется на 3 основных тракта – спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический. Первый из них обозначается как неоспиноталамический, а два других объединяются в палеоспиноталамический тракт.

- Спиноталамический тракт обеспечивает проведение болевых и температурных импульсов. В стволе головного мозга спиноталамический тракт располагается дорсолатеральнее пирамид и не прерываясь достигает вентральных постериолатеральных и частично интраламинарных ядер таламуса. Он состоит из быстропроводящих волокон, несет чувствительную распознающую информацию в зрительный бугор, в конкретные зоны сенсорной коры и реализует информацию о локализации, идентификации и интенсивности боли.

- Спиноретикулярный тракт оканчивается в каудальной части ствола мозга. Он состоит из медленно проводящих волокон, отдает диффузные проекции в ретикулярную формацию ствола, околотовопроводное вещество, ядра шва, гипоталамус, лимбическую систему, лобные доли и таламус и играет главную роль в формировании аффективных, мотивационных и поведенческих реакций. Спinoмезенцефалический тракт иногда рассматривается как компонент спиноретикулоталамической системы, поскольку он формируется аксонами нейронов тех же пластин, где локализованы спиноретикулярные клетки. Оканчивается спinoмезенцефалический тракт в ретикулярной формации среднего мозга, в центральном сером веществе и в таламусе.

- Лемнисковая и экстралемнисковая системы функционируют в тесном взаимодействии, и феномен боли обусловлен интегративным взаимодействием этих систем (А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов, 1976).

- Одной из главных зон восприятия афферентного притока и его переработки является *ретикулярная формация* среднего мозга. Она не только является важной релейной (второй) станцией передачи ноцицептивной информации, но и осуществляет ее анализ и интеграцию. Здесь оканчиваются пути и (или) коллатерали восходящих систем и начинается диффузная проприоретикулярная система, а также восходящие проекции к вентробазальным и интраламинарным ядрам таламуса и далее - в соматосенсорную зону коры головного мозга.

- Через связи ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ядрами и лимбическим мозгом реализуются нейроэндокринные и эмоционально-аффективные компоненты боли, сопровождающие реакции защиты, бегства или нападения в ответ на повреждающие воздействия. Прямые и опосредованные многочисленные проекции ретикулярной формации в кору определяют ее участие в реакциях пробуждения, настораживания на повреждающие стимулы, в формировании ощущения боли и ее психофизиологической оценки.

- Конечной собирательной станцией ноцицептивной импульсации является *таламус*. Из его структур участие в ноцицепции принимают вентробазальный комплекс, задняя группа ядер, медиальные и интраламинарные ядра.

- Деструкция интраламнарных и медиальных ядер у людей сопровождается аналгией, особенно отчетливо выраженной, когда боль обусловлена преимущественной активацией высокопороговых висцеральных афферентов. Разрушение медиодорсального ядра снижает ответные реакции на боль, создает эмоциональную индифферентность (равнодушие) к боли.

- Медиальные и интраламинарные ядра таламуса играют основополагающую роль в интеграции «вторичной», протопатической, плохо локализованной боли. Эти ядра формируют также сложные вегетомоторные высокоинтегрированные защитные реакции на ноцицепцию, а также мотивационно-поведенческие проявления боли и ее аффективное, дискомфортное восприятие.

- Большое значение в формировании ноцицепции имеет и *гипоталамус*, как эмоциогенный и высший вегетативный центр. Особенно важно его паравентрикулярное ядро (ПВЯ), являющееся главным интегрирующим центром гуморальных и автономных реакций. Именно в этом ядре локализуются нейроны, содержащие вазопрессин (антидиуретический гормон - АДГ) и кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ).

- Таламус имеет двустороннюю связь с лимбической системой, полосатым телом и *сенсомоторной (соматосенсорной) зоной (S1)* коры больших полушарий. Именно с этой зоной связывают факт осознания человеком болевого ощущения, формирования перцептуального компонента боли. Вторая сенсомоторная зона (S2) играет ведущую роль в механизмах формирования адекватных защитных реакций организма в ответ на болевое раздражение.

- В формировании системной болевой реакции организма участвует не только сенсомоторные зоны коры. Происходит генерализованное возбуждение всех областей коры больших полушарий вследствие восходящих активирующих влияний ретикулярной формации. В частности, очень важное значение имеет возбуждение *лобных отделов* коры через связи с таламусом, гипоталамусом, лимбическими структурами, сенсомоторной зоной. Активацию данной области связывают с формированием мотивации избавления от болевых ощущений.

Фантомные боли

- Несмотря на то, что, как правило, боль сопровождает повреждение или воспаление, являясь ответом на него, нередко возникновение боли возможно и без повреждения.
- Этот феномен наблюдается у ампутантов и заключается в ощущении ампутированной конечности, в том числе и болевых эффектов в ней.

- Анализ феномена фантомных болей привёл к следующим заключениям:
- во-первых, поскольку фантомная конечность ощущается настолько реальной, то следует, что её нормальное ощущение обусловлено процессами в самом головном мозге, а значит может возникать и в отсутствие входных проприоцептивных сигналов;
- во-вторых, поскольку все сенсорные ощущения, включая боль, также могут возникать в отсутствие раздражителей, можно считать, что источники возникновения нервных паттернов, формирующих качество переживания, находятся не в периферической нервной системе, а в нейрональных сетях головного мозга.

- Следовательно, восприятие собственного тела и его многообразных ощущений обусловлено центральными процессами в головном мозге, генетически детерминировано и может лишь модифицироваться под воздействием периферических сигналов и прошлого опыта.
- Этот вывод стал основой теории, утверждавшей новую концептуальную модель нервной системы, теории нейроматрикса (R. Melzack, 1999).

- Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Синаптические связи в этой нейронной сети генетически детерминированы и, в некотором смысле, составляют материнскую "матрицу", генерирующую, воспроизводящую и модулирующую сенсорную информацию.
- Нейронные петли дивергируют, т.е. расходятся в пространстве и формируют три основных компонента нейроматрикса - "нейромодули", в которых ведётся одновременная параллельная обработка данных. Нейромодули соответствуют трём главным психологическим компонентам болевого ощущения: сенсорно-дискриминативному, аффективно-мотивационному и оценочно-познавательному.

- Сенсорно-дискриминативные процессы позволяют оценить качество, силу, длительность болевого воздействия. Они зависят и определяются потоком импульсов, возникающих вследствие раздражения рецепторов кожи, мышц, висцеральных органов и других соматических тканей.

- Аффективно-мотивационный компонент формирует потребность в действиях, направленных на то, чтобы избежать боли. Он зависит от фоновых, тонических свойств нервной системы, определяющихся культурно-этическими традициями, уровнем образования, личностными характеристиками и др.

- Оценочно-познавательный процесс восприятия боли обеспечивается физическими, временными параметрами нервной деятельности, - уровнем внимания, тревожности, слуховым и зрительным участием, памятью и опытом.
- Обработка данных в нейромодулях завершается конвергенцией (схождением) информации по нейронным петлям, взаимодействием между ними и формированием конечного результата - созданием характерного паттерна сигналов - "нейросигнатуры".

- Нейросигнатура представляет собой непрерывный, исходящий из нейроматрикса поток (паттерн) генетически детерминированных и ситуационно изменённых импульсов, направляющихся в следующий компонент системы - "сенсорный невральный центр", в котором происходит оценка этого потока сигналов, его осознание, осмысление и накопление опыта.
- Одновременно такой же паттерн сигналов (нейросигнатур) направляется в нейроматрикс действия и далее в спинной мозг, вызывая мышечные реакции для выполнения простых и быстрых ответных движений и действий.

- В нейроматрике действия и сенсорном невральном центре происходит одновременная и параллельная циклическая обработка нескольких возможных вариантов реагирования и поведения, последовательное устранение ненужных и выбор наиболее соответствующего конкретным специфическим обстоятельствам варианта.
- Таким образом, хотя нейроматрикс и предопределён генетическими факторами, его синаптическая индивидуальная архитектура формируется и определяется поступающими в него в течение жизнедеятельности человека сенсорными сигналами и воздействиями. Нейроматрикс представляет собой неразделимое единство наследственности, опыта и обучения.

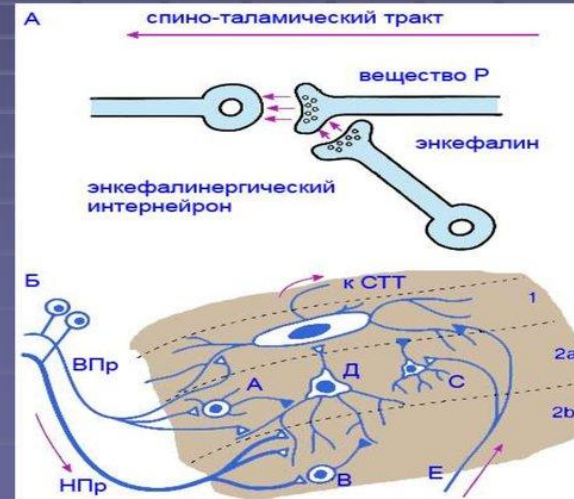
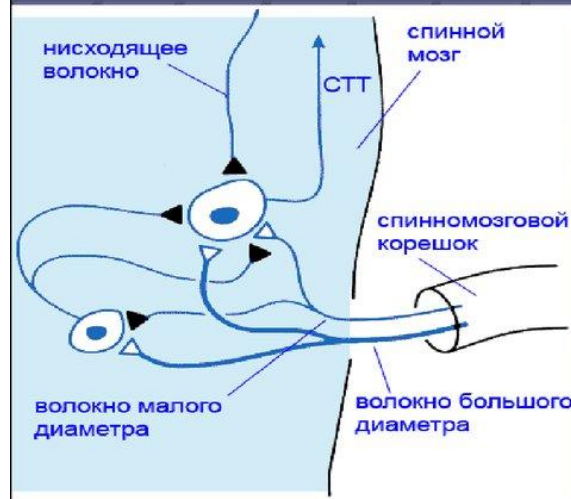
- Теория нейроматрикса утверждает, что все качественные характеристики болевого ощущения генетически детерминированы и генерируются в головном мозге, а периферические стимулы представляют лишь их неспецифические "триггеры".
- Согласно новой концепции головной мозг не только воспринимает, анализирует и модулирует входные сенсорные сигналы. Он обладает свойством генерировать болевую перцепцию даже в случаях, когда никакие внешние импульсы и раздражения с периферии не поступают.

- Теория нейроматрикса вероятно будет иметь значительную клиническую ценность в лечении упорных, в частности, фантомных болей. Так, например, введение местного анестетика (лидокаина) в определённые зоны головного мозга (боковой гипоталамус, зубчатое ядро и др.), что делается достаточно легко и безопасно, может блокировать процесс формирования болевых нейросигнатур на период, значительно более длительный, чем продолжительность фармакологического действия препарата (R.Melzack, 1993).

воротная теория

- Теорий нейрофизиологии боли на уровне спинного мозга существует множество. Воротная теория, предложенная Мельзаком (Melzack) и Уоллом (Wall) в 1965 году, приобрела широкое признание и объяснила многие существенные моменты проблемы. Теория предлагает механизм, благодаря которому ноцицептивные импульсы могут контролироваться "воротным" механизмом в дорзальном роге серого вещества и нисходящими импульсами из вышележащих центров.

- Рис. показывает нейрон 1 дорсального рога серого вещества спинного мозга (см. также рис. 2). Он иннервирован двумя афферентными волокнами: малого диаметра (С-волокну или А-дельта-волокну) и большого диаметра. Волокно малого диаметра также ингибирует тормозный (вероятно энкефалинергический) интернейрон. Волокно большого диаметра, напротив, возбуждает тормозный интернейрон. Наконец, на интернейроне образуют синапсы нисходящие проекции из вышележащих центров. Следует подчеркнуть, что рис. 1 представляет собой схему, которая показывает суть очень сложной синаптологии серого вещества (упрощенная версия которой показана на рис. 2).



- Активация нисходящих волокон из ЦНС также вызывает "закрывание ворот" и, возможно, удержание их в закрытом состоянии. Исходная воротная теория впоследствии была усложнена установленными позже деталями нейроанатомии и нейрофизиологии, однако суть ее выдержала испытание временем. Более того, она стала основой для анальгетической терапии.

- Теория предполагает, что, когда активированы нервные волокна большого диаметра, импульсы приходящие по ноцицептивным волокнам малого диаметра оказываются "у закрытых ворот" болевого пути. Удачно, что внешними электродами на поверхности кожи в основном активируются волокна большого диаметра - в оказалось результате сравнительно просто разработать карманный батарейный стимулятор, крепящийся к коже электропроводящим клеем. Включение стимулятора вызывает ощущение покалывания и одновременно уменьшает болевое ощущение. Такие устройства используются сотнями тысяч больных с большим терапевтическим эффектом.

- Таким образом, болевая реакция есть интегративная реакция практически всех структур головного мозга и многих функциональных процессов, происходящих в организме и обеспечивающих активацию его защитно-приспособительных механизмов. В отличие от ноцицепции, боль – это не только сенсорная модальность, но и ощущение, эмоция и своеобразное психическое состояние. Как психофизиологический феномен она формируется на основе интеграции ноцицептивных и антиноцицептивных систем и механизмов головного мозга.