

Спастические боли при заболеваниях органов пищеварения

Нервные механизмы болевой чувствительности

Ивашкин В. Г., Ю. О. Шульпекова

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, №4, том 12, с.16-20

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Лекция помогает глубже раскрыть и полнее представить абдоминальный болевой синдром. Практическим врачам предоставлена возможность получить базисную информацию о физиологии боли, столь необходимую в трактовании симптомов гастроэнтерологического больного и выборе тактики адекватного лечения.

Боль для пациентов - один из важнейших клинических признаков любого патологического процесса и одно из самых отрицательных проявлений болезни. В то же время своевременная и правильная оценка болевого синдрома помогает врачу составить представление о характере заболевания.

В понятие боли включаются, во-первых, своеобразное ощущение боли и, во-вторых, реакция на это ощущение, характеризующаяся определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций внутренних органов, двигательными безусловными рефлексами и волевыми усилиями, направленными на устранение болевого воздействия.

Реакция на боль чрезвычайно индивидуальна, так как зависит от влияния факторов, из которых основное значение имеют локализация, степень повреждения тканей, конституциональные особенности нервной системы, воспитание, эмоциональное состояние пациента в момент нанесения болевого раздражения.

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место. В то время как другие виды чувствительности в качестве адекватного раздражителя имеют определенный физический фактор (тепловой, тактильный, электрический и пр.), боль сигнализирует о таких состояниях органов, которые требуют специальных сложных приспособительных реакций. Для боли нет единого универсального раздражителя. Как общее выражение в сознании человека боль вызывается разнообразными факторами в различных органах.

Рассмотрим подробнее общие механизмы болевой (ноцицептивной) чувствительности.

Афферентные (приносящие) ноцицептивные периферические нервы содержат первичные волокна малого диаметра, имеющие рецепторы в различных органах и тканях. Ощущение боли сопряжено с появлением электрической активности - деполяризацией чувствительных нервных окончаний.

Для чувствительных окончаний возбуждающими могут явиться разнообразные механические, термические, химические стимулы.

Согласно одной гипотезе, боль не является специфическим чувством, и не существует специальных рецепторов, воспринимающих только болевое раздражение. Любое раздражение тех или иных рецепторов может вызвать чувство боли, если сила раздражения достаточно велика.

Согласно другой, более распространенной точке зрения, существуют специальные болевые рецепторы, характеризующиеся высоким порогом восприятия - возбуждающиеся стимулами "повреждающей" интенсивности.

В то время как проводниками тактильной и глубокой чувствительности служат толстые миелинизированные волокна с высокой скоростью распространения импульса (Aα, Aβ), проведение периферического болевого

раздражения обеспечивается медленно проводящими нервными волокнами малого диаметра, значительно более устойчивыми к условиям аноксии.

Существуют афферентные ноцицептивные волокна двух типов:

- *C-полимодальные ноцицепторы* (PMN) - немиелинизированные С-волокна с низкой скоростью проведения импульса (< 1 м/с); при их раздражении ощущается отсроченная тупая диффузная жгучая длительная боль (протопатическая);
- *Аδ-миелинизированные волокна* с более высокой скоростью проведения импульса; при их раздражении ощущается немедленная острая, четко локализованная, быстро стихающая (эпикритическая) боль .

Аксоны афферентных ноцицептивных волокон заканчиваются в столбах заднего рога спинного мозга (рис. 1).

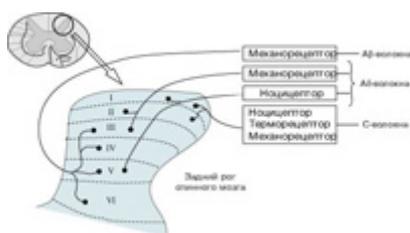


Рис. 1. Локализация окончаний чувствительных волокон в столбах заднего рога спинного мозга. Аксоны афферентных чувствительных нервных волокон заканчиваются в соответствующих сегментах заднего рога спинного мозга. Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути. Аδ-волокна, ответственные за тактильную чувствительность, проецируются в III-VI сегментах. Аδ-волокна, ответственные за тактильную чувствительность и ноцицепцию, проецируются в I-III и V сегментах. С-волокна, проводящие болевые, температурные и тактильные стимулы, проецируются в I и II сегментах

Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути, по которому болевая импульсация достигает задних ядер таламуса (рис. 2), а затем соматосенсорного поля коры большого мозга.

Клетки II сегмента заднего рога составляют студенистое вещество (substantia gelatinosa - SG). Согласно теории "контроля ворот" (Wall, Melzack. Gate control theory. - 1965), короткие вставочные нейроны, составляющие SG, регулируют проведение болевых импульсов от периферических афферентных волокон к зрительному бугру (рис. 2).



Рис. 2. Система "контроля ворот". Аксоны афферентных ноцицептивных волокон контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути, по которому болевая импульсация достигает задних ядер таламуса, а затем соматосенсорного поля коры большого мозга. Нервные клетки SG подавляют передачу нервного импульса от афферентных ноцицептивных волокон и нейронами спиноталамического тракта. SG-интернейроны активируются нисходящими ингибиторными нейронами и волокнами неноцицептивной чувствительности; тормозятся афферентными ноцицептивными С-волокнами

Нервные клетки SG проецируются на сегменты I и V заднего рога. Посредством пресинаптического торможения они ингибируют передачу нервного импульса на уровне первого синапса между афферентными ноцицептивными волокнами и передаточными нейронами спиноталамического тракта.

Активность самих SG-интернейронов подвержена модулирующим влияниям.

Они активируются нисходящими ингибиторными нейронами или неноцицептивными афферентными импульсами (например, импульсами тактильной чувствительности, проводящимся по Аδ-волокнам).

Таким образом, нервные импульсы, приходящие по толстым волокнам, "закрывают ворота" для потока болевой импульсации. "Отвлекающие процедуры", усиливающие импульсацию в толстых миелиновых волокнах, способствуют уменьшению чувства боли. При повреждении толстых волокон (например, в условиях гипоксии, при механическом повреждении) болевая чувствительность усиливается.

SG-интернейроны тормозятся афферентными ноцицептивными С-волоками. Благодаря постоянной электрической активности ноцицептивных С-волокон облегчается возбуждение передаточных нейронов спинального тракта под воздействием импульсов как болевой, так и неболевой чувствительности.

SG-интернейроны богаты опиоидными пептидами и опиоидными рецепторами.

Аналогичная система "контроля ворот" существует и в таламусе.

Результаты многочисленных наблюдений и исследований позволили сформировать представление о существовании в организме антиноцицептивной системы, подавляющей восприятие боли. Структуры, относящиеся к этой системе, включают некоторые зоны центрального серого вещества, покрышки моста, миндалин, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатой формации. Они оказывают нисходящий, цереброспинальный, контроль афферентного "притока", вызывая торможение нейронов спинного мозга (рис. 3).



Рис. 3. Соотношение ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Болевой импульс, передающийся от первичных ноцицептивных волокон к коре головного мозга (синие стрелки) изменяется благодаря активности антиноцицептивных звеньев, в частности клеток студенистого вещества и нисходящих цереброспинальных ингибиторных путей, берущих начало в центральном сером веществе, покрышке моста, миндалин, гиппокампе, ядрах мозжечка, сетчатой формации. Нейроны вентральной и медиальной частей таламуса подавляют антиноцицептивные импульсы

Существование антиноцицептивной системы позволяет предполагать, что ее повреждение может сопровождаться появлением боли.

Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

Можно заключить, что ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механические, термические, воспалительные, ишемические, химические), связано с изменением химического окружения болевых рецепторов.

На рис. 4 представлено многообразие факторов, с помощью которых осуществляется нейрогуморальная регуляция болевой чувствительности на разных уровнях.

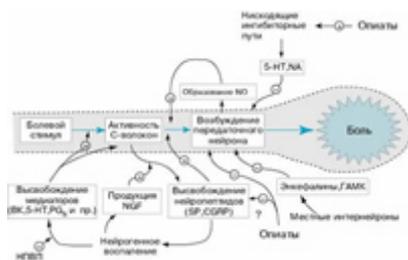


Рис. 4. Механизмы регуляции ноцицептивного пути. Болевой стимул воспринимается ноцицептивными афферентными волокнами, передающими возбуждение передаточным нейронам спинального тракта. Далее по таламокортикальным волокнам импульс достигает коры головного мозга, где формируется восприятие боли. Передача болевого импульса с периферии на передаточные нейроны спинального тракта облегчается посредством NO, SP и CGRP. Медиаторами нисходящих цереброспинальных антиноцицептивных импульсов служат 5-НТ, NA. Медиаторами антиноцицептивных импульсов от SG-нейронов - энкефалины, ГАМК. При нейрогенном воспалении наблюдается избыточное и длительное высвобождение нейропептидов SP, CGRP из С-волокон, поддерживаемое такими воспалительными веществами, как BK, 5-НТ, PGs и NGF. Применение НПВП позволяет уменьшить продукцию воспалительных медиаторов. Опиаты снижают болевую чувствительность посредством активации нисходящих антиноцицептивных сигналов и угнетения передаточных нейронов спинального тракта. NGF - фактор роста нервов, BK - брадикинин, 5-НТ - 5-гидрокситриптамин (серотонин), PGs - простагландины, NA - норадреналин, SP - субстанция P, CGRP - пептид, относящийся к гену кальцитонина

Рассмотрим химические медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов.

1. **Нейротрансмиттеры:**
 - 5-гидрокситриптамин (5-НТ) - представляет собой наиболее активный медиатор;
 - гистамин (наиболее вероятно, что он вызывает скорее зуд, нежели боль).
2. **Кинины:**
 - брадикинин - мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект; является агонистом специфических рецепторов, сопряженных с G-белком;
 - каллидин - вызывает аналогичные эффекты.
3. **Низкий pH** - способствует открытию протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов.
4. **АТФ** - стимулирует открытие АТФ-активируемых катионных каналов чувствительных нейронов.
5. **Молочная кислота** - стимулирует открытие протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли.
6. **Ионы K^+** - стимулируют катионные обменники (K^+/H^+ ; K^+/Na^+); потенциальные медиаторы ишемической боли.
7. **Простагландины** - непосредственно не вызывают ощущения боли; существенно повышают болевой эффект серотонина (5-НТ) или брадикинина. Простагландины E и F (PGE и PGF) высвобождаются при воспалении и тканевой ишемии, повышают чувствительность нервных окончаний по отношению к другим агентам, подавляют активность K^+ -каналов и вызывают раскрытие катионных каналов.
8. **Тахикинины** - субстанция P (SP), нейрокинин A (NKA), нейрокинин B (NKB) - широко представлены в центральной и периферической нервной системе; ноцицептивные чувствительные нейроны экспрессируют SP и NKA. Различают 3 типа тахикининовых рецепторов: NK1, NK2 и NK3. SP - агонист NK1, NKA - агонист NK2, NKB - агонист NK3.
9. **Опиоидные пептиды.**

Роль эндогенных опиоидов в регуляции потока болевой импульсации весьма значительна. Опиоды, воздействуя на разные уровни ноцицептивного канала, составляют своеобразную нисходящую систему контроля боли (рис. 5). Они снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга.

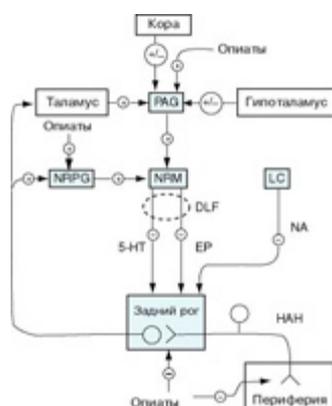


Рис. 5. Нисходящая система контроля - главные зоны участия опиатов в передаче боли. Опиоды снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга. Под их воздействием активируется антиноцицептивный цереброспинальный контроль: возрастает поток активирующих импульсов из параганглиоцелочного ретикулярного ядра и периаквадуктального серого вещества к большому ядру шва, нейроны которого тормозят передачу ноцицептивного сигнала на уровне задних рогов спинного мозга. PAG - периаквадуктальное серое вещество, NRM - параганглиоцелочное ретикулярное ядро, LC - locus ceruleus, DLF - дорсолатеральный канатик, 5-

НТ - 5-гидрокситриптамин (серотонин), EP - энкефалин, NA - норадреналин, НАН - ноцицептивный афферентный нейрон (по Fields, Basbaum, 1994)

Кроме того, под их воздействием возрастает поток активирующих импульсов из параганглиоцелочного ретикулярного ядра и периаквадуктального серого вещества к большому ядру шва, нейроны которого тормозят передачу ноцицептивного сигнала на уровне задних рогов спинного мозга.

Обезболивающие средства, применяемые в клинической практике, на разных уровнях воздействуют на ноцицептивный канал. Выделяют анальгетики следующих классов:

1. *морфиноподобные препараты (опиаты)*, фармакологическая мишень которых - центральная нервная система;
2. *нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*, воздействующие на уровне центральной нервной системы и периферических рецепторов;
3. *локальные анестетики*, блокирующие периферические рецепторы.

Противоболевой активностью обладают также центрально действующие неопиоидные препараты:

- антидепрессанты (амитриптилин и др.), которые обладают способностью усиливать ингибиторные моноаминергические пути регуляции болевых импульсов;
- средства, применяемые при специфических болевых синдромах, - карбамазепин (применяется при невралгии тройничного нерва), эрготамин (используется для лечения мигрени).

Один из перспективных путей борьбы с болью - разработка способов активации функции антиноцицептивной системы.

Разновидности боли

Острая боль - интенсивное неприятное ощущение, обусловленное чрезмерной повреждающей стимуляцией чувствительных рецепторов.

Хроническая боль - результат дисфункции нормального ноцицептивного канала, в частности нарушения работы SG.

Существуют разновидности хронической боли:

- *гипералгезия* - боль, возникающая под воздействием мягких повреждающих стимулов;
- *аллодиния* - боль, возникающая под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности;
- *спонтанные болевые спазмы* - боли, возникающие при отсутствии иницирующих стимулов.

В возникновении гипералгезии и аллодинии играет роль нарушение баланса нейрогуморальных воздействий:

1. снижение порога чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикининов и простагландинов;
2. облегчение центральной передачи сигнала на уровне заднего рога спинного мозга (ускорение синаптической передачи) под влиянием окиси азота (NO), нейропептидов, SP, пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP) и фактора роста нервов (NGF).

В условиях воспаления повышается выработка SP нервными клетками. Воздействуя на кровеносные сосуды и клетки иммунной системы (макрофаги), SP, CGRP и другие провоспалительные субстанции способствуют развитию так называемого нейрогенного воспаления.

При нейрогенном воспалении поддерживается повышенная активность нейрогенных афферентных волокон (в этом важная роль принадлежит NK1-рецепторам нейронов) и формируется гипералгезия.

Фармакологическая блокада механизмов развития боли может осуществляться благодаря введению:

- НПВП;
- опиатов, опиоидного пептида динорфина (+/-);
- энкефалинов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАБА);
- 5-НТ, норадреналина.

Применение антагонистов NK1-рецепторов в будущем позволит значительно повысить эффективность обезболивания.

Отдельно следует охарактеризовать такой вид хронической боли, как нейропатическая - тяжелая боль нейрогенного происхождения. Причина ее возникновения - непосредственное поражение сенсорного пути, обычно с вовлечением периферических механизмов формирования боли.

В качестве примеров болезней, сопровождающихся нейропатической болью, можно привести инфаркт миокарда, множественный (системный) склероз, поражение нервов (механическая травма, спондилоартрит, диабетическая нейропатия, злокачественная опухоль, herpes zoster и др.).

Ампутационная (фантомная) боль также представляет собой вариант нейропатической боли.

Непосредственными механизмами формирования болевого ощущения при нейропатической боли могут быть:

- спонтанная активность поврежденных чувствительных нейронов;
- экспрессия чувствительными нейронами α -адренорецепторов, повышением их чувствительности к адреналину (симпатико-опосредованная боль).

Нейропатическая боль плохо контролируется обычными анальгетиками.

Соотношение понятий "боль" и "ноцицепция"

Понятие "ноцицепция" подразумевает восприятие организмом сильных (повреждающих) стимулов. В отличие от ноцицепции боль представляет собой более сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент.

При одном и том же ноцицептивном компоненте аффективный компонент может существенно меняться. В связи с этим требует дальнейшего изучения вопрос о том, что является основой болевого синдрома при так называемых функциональных заболеваниях: собственно ноцицепция или особый тип восприятия боли?