

Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезньмодифицирующей комплексной терапии

С.А.Живолупов, И.Н.Самарцев, Е.В.Яковлев

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Боль – один из самых загадочных клинических феноменов, встречающихся в медицинской практике, потому что, несмотря на многовековую историю ее изучения, до сих пор существуют разногласия в определении, классификации и лечении болевых синдромов (БС). Первоначальная (примитивная) концепция боли зародилась в античные времена, когда боль расценивали как «божью кару» или следствие нарушения внутренней «жизненной энергии». Во времена Гиппократ (460–377 г. до н.э.) и Аристотеля (384–322 г. до н.э.) сердце считалось центром чувственности, а боль рассматривалась как образ восприятия окружающего мира [1]. С развитием идей нервизма в медицине и физиологии (1-я половина XVII в.) появилась концепция специфичности боли (von Frey, 1894): болевой сигнал генерируется только специализированными рецепторами, – и концепция интенсивности раздражения (Goldenscheiner, 1895): боль может восприниматься любыми рецепторами при превышении интенсивности раздражителя определенного уровня.

Определение

Современная теория боли (концепция суммарного сенсорного взаимодействия) сформирована в 1950 г. П.К.Анохин [2] определял боль как своеобразное психическое состояние человека, обусловленное совокупностью физиологических процессов центральной нервной системы (ЦНС), вызванных к жизни каким-либо сверхсильным или разрушительным раздражителем. По мнению физиолога Л.В.Калужного [3], боль как интегративная функция организма является отрицательной биологической потребностью, ответственной за формирование функциональной системы сохранения гомеостаза. Очевидно, что данное определение не может быть ориентиром для практикующего врача, пытающегося преодолеть трудности топической и нозологической диагностики у постели больного. С данной точки зрения вряд ли можно считать абсолютно приемлемым для клиницистов определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г.: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Логический анализ данного определения способен выявить большое количество противоречий. В частности,

насколько относятся к переживаниям болевые рефлексы (например, отдергивание руки от источника боли) или вегетативные комплексы, сопровождающие болевые феномены, как классифицировать данные переживания в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и т.д. Кроме этого, главный недостаток данного определения боли – его низкая прикладная значимость в клинической неврологии. Оно не дает неврологу ключ к интерпретации болевого феномена в рамках конкретных нозологических форм, которые являются ориентиром для эффективной помощи пострадавшим, поскольку лечить целесообразно по принципу причинно-следственной обусловленности не боль, а заболевание, приведшее к ее формированию.

Классификация

Неслучайно в дальнейшем в отечественной и зарубежной литературе предлагалось большое количество вариантов определения боли. Наша школа [4] использует в научной и практической деятельности следующее: «Боль – мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты». Данное определение учитывает необходимость принципиального разделения боли на физиологическую (сигнальную – «спасательную» от жизненно опасных повреждений организма) и патологическую, связанную с определенным заболеванием и разрушающую организм. В связи с этим у врача, анализирующего конкретный клинический случай, в котором присутствует или доминирует БС, возникает потребность в проведении дифференциально-диагностических манипуляций. Данное обстоятельство особенно актуально в связи с тем, что в настоящее время в медицинской литературе настойчиво муссируется точка зрения о целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую. При этом считается, что ноцицептивная боль вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении, соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления. Невропатическая боль (НБ) – это боль, вызванная повреждением периферической нервной системы (ПНС) или ЦНС (или их обеих) и сопровождающаяся нарушениями чувствительности. К НБ относятся все



БС, развивающиеся при заболеваниях и травмах нервной системы.

Изложенный подход к систематизации БС явно носит искусственный и «заказной» характер. С одной стороны, разделение БС на ноцицептивные и невропатические упрощает диагностический алгоритм и уводит клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, вызвавшего возникновение болевого феномена. С другой стороны, как представить неврогенные БС, трактуемые в качестве невропатических, без ноцицептивного компонента (например, может ли боль при диабетической полинейропатии возникнуть без сопутствующего повреждения нервных волокон)? И, наконец, с позиций классической неврологии термин «невропатическая» означает «связанная с поражением нерва». Поэтому клиническими примерами НБ являются боль после травмы периферического нерва, боль при полинейропатии, фантомная боль, невралгия тройничного нерва и др. Однако настоящая фантазматика наступает, когда НБ начинают разделять на периферические и центральные. Может быть, более логично провести грамотную топическую диагностику БС, как проводится, например, топическая дифференциация различных парезов или параличей или прочих неврологических синдромов? Тем более что БС отличаются крайним разнообразием и сугубо индивидуальны, что предполагает учитывать не только локализацию боли, но и предполагаемый уровень поражения нервной системы (рис. 1).

Проведенный сотрудниками нашего Центра лечения боли анализ 14 тыс. больных, находившихся в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова с 1985 по 2011 г., показал, что в структуре БС преобладают дорсопатии (78%); на 2-м месте по частоте встречаемости были дисметаболические полинейропатии (алкогольные, диабетические и др.) – 10%; на 3-м – моно- и мультиневропатии, в том числе вы-

званные инфекционными заболеваниями (постгерпетическая невралгия и др.), травмами ПНС, невралгия тройничного нерва – 8%; на 4-м месте были боли, обусловленные заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга – 4%.

Преобладание БС периферического генеза среди неврологических больных косвенно указывает на ведущую роль сегментарного аппарата спинного мозга в патогенезе БС и согласуется с основными положениями теории воротного контроля боли. Тем не менее идентификация патофизиологических механизмов боли в каждом конкретном случае крайне затруднительна. Поэтому целесообразно во врачебной практике использовать клинико-функциональные критерии (локализация, характер, продолжительность, сопутствующие симптомы) для дифференциации БС с целью совершенствования тактики патогенетической терапии (рис. 2).

В соответствии с этими критериями периферические БС условно разделяются на дизестетические и трункальные. Дизестетическая (деафферентационная, поверхностная) боль характеризуется пациентами как жгучая, саднящая, сопровождающаяся зудом, «ползанием мурашек» и «прохождением электрического тока». Дизестетические боли возникают при вовлечении в патологический процесс малых С-волокон. Трункальная (глубокая) боль характеризуется как ноющая, режущая, ломящая; возникает, как правило, при невралгиях (радикулопатиях) и связана с дисфункцией А-δ-волокон. Вышеуказанные типы НБ редко встречаются в чистом виде и образуют целым комплексом неврологических реакций [5].

Ноцицептивная система

Боль не является эмоцией, но болевые ощущения, несомненно, могут вызвать эмоциональную реакцию. Подобно эмоции боль, как правило, побуждает организм любого биологического объекта к действию. Так же как страх подготавливает человека или животное к тому, чтобы обороняться или спастись бегством, боль весьма определенно сигнализирует о необходимости что-то предпринять для прекращения контакта с потенциально опасным (вредоносным) объектом, а затем за счет своего интегрирующего действия запускает компенсаторные реакции, если уже произошло повреждение какой-либо части тела. Только очень немногие люди нечувствительны к боли, такое явление – обычно признак какого-либо заболевания (например, сирингомиелии) и часто приводит к серьезным травмам, а нередко и к гибели.

Сенсорные сигналы, поступление которых в нервную систему приводит к болевым ощущениям, называют ноцицептивными. Известно, что все соматические рецепторы по порогу чувствительности разделяются на низкопороговые и высокопороговые [6]. Низкопороговые рецепторы возбуждаются неповреждающими раздражителями (прикосновение, вибрация, умеренное давление и т.д.) и передают импульсацию по А-α- и В-волокам. Высокопороговые рецепторы, как правило, возбуждаются при воздействии сильных (повреждающих) раздражителей (уколы, разрезы, действие химических веществ и т.д.). Эти рецепторы получили название «болевы рецепторы», или «ноцицепторы». Однако низкопороговые рецепторы могут выступать в роли ноцицепторов, поскольку при повторной стимуляции, вызывающей вовлечение только А-α-волокон, наблюдается возникновение болевых ощущений, а высокопороговые волокна могут реагировать и на неповреждающие стимулы. Различают 2 типа ноцицепторов: механоноцицепторы и хемоноцицепторы [5].

Ноцицепторы представляют собой ориентированную в трехмерном пространстве сеть «голых», или свободных, окончаний, пронизывающих все ткани, где боль может быть зарегистрирована. Рецепторы боли у человека находятся в коже, в соединительнотканых оболочках мышц, во внутренних органах, надкостнице, роговице глаза. Болевые импульсы, возникающие в ноцицепторах, поступают в центральные образования нервной системы по тонким миелинизированным волокнам (А-δ), проводящим быструю боль, или по немиелинизированным С-волокам, проводящим «медленную» боль. Трафик ноцицептивных импульсов и составляет суть организации ноцицептивной системы [7].

Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге. В первую очередь возникает разделение ноцицептивных волокон на 2 пучка: медиальный, входящий в состав задних восходящих столбов спинного мозга, и латеральный, переключающийся на нейронах заднего рога спинного мозга. Латеральный пучок представлен А-δ- и С-волоками [8]. Причем А-δ-волокна заканчиваются в первых двух слоях серого вещества спинного мозга, тогда как С-волокна – в студенистом веществе (описано Л.Роландо в 1809 г.), прилегающем наподобие полулуния к заднему концу заднего рога. В студенистом веществе осуществляется передача раздражений на соседние сегменты спинного мозга.

В связи с этим нейроны спинного мозга представляют собой модуль первичного рефлекторного анализа ноцицептивной импульсации, где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакция на боль, а с другой стороны, формируются восходящие пути болевой импульсации. Этот модуль имеет определенные особенности строения, связанные с тем, что моносинаптические контакты с первичными афферентами имеют нейроны только 1–3 пластин, тогда как нейроны последующих слоев получают импульсацию уже после данного переключения. Часть нейронов активируется только сенсорными стимулами, другая – сенсорными и ноцицептивными, третья – преимущественно ноцицептивными, причем последние проецируются только в спиноталамический путь, а другие – в спиноталамический и спиноцervикальный пути. Ноцицептивные нейроны подразделяются на специфические, реагирующие только на ноцицептивные раздражители, и так называемые широко динамичные нейроны, составляющие 1/3 всех нейронов, реагирующие также на низкопороговые механические стимулы, но максимально – на ноцицептивные раздражители [9].

«Быстрый» и «медленный» пути

Далее ноцицептивная импульсация поднимается в головной мозг по функционально различным системам. Одна из них является традиционным боковым спиноталамическим трактом, состоящим из миелинизированных быстропроводящих толстых волокон, активация которых дает ощущение острой боли. Волокна «быстрого» пути имеют относительно небольшое число коллатералей, и приблизительно 30% из них заканчиваются моносинаптически в таламусе. Эта система позволяет точно различать, где и в какой момент времени произошло повреждение, насколько оно опасно для организма [9].

Другая система формирует «медленный» путь болевой импульсации и называется мультисинаптической восходящей, или спиноретикулодиэнцефальной. Она состоит из безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль. Эта система отличается диффузностью, большим количеством синапсов и коллатералей к различным образованиям спинного мозга и ствола головного мозга. Волокна «медленного» пути идут к ретику-

лярной формации, к клеткам и центрам продолговатого и среднего мозга, моста, серому веществу окололивьева водопровода, гипоталамусу и таламусу [10]. Одни волокна образуют синапсы на нейронах, связанных с гипоталамусом и миндалинами в лимбической системе, другие – на клетках диффузных нервных сетей, соединенных с многочисленными образованиями головного мозга. Наличие большого числа синапсов, отсутствие миелиновой оболочки и малая толщина волокон замедляют прохождение импульсов по этому пути.

Обе вышеуказанные системы имеют различные зоны назначения в таламусе – конечной станции переключения болевой импульсации. «Быстрый» путь заканчивается в релейных нейронах так называемого вентробазального комплекса, а «медленный» – в интра-ламинарном и медиальном ядрах. Волокна вентробазального комплекса затем достигают постцентральной извилины, островковой коры (теменной доли) и височной доли. В постцентральной извилине происходит определение локализации боли, оценка ее типа и вероятной причины. Данная система анализа болевого трафика имеет незначительный эмоциональный компонент и названа первичной болью острого повреждения, которая предшествует тревожно ожидаемой вторичной боли, имеющей значительную эмоциональную окраску. Подобное распознавание особенно применимо для нижних и верхних конечностей, где расстояние позволяет значительно разграничить «быстрый» и «медленный» ноцицептивные пути [10].

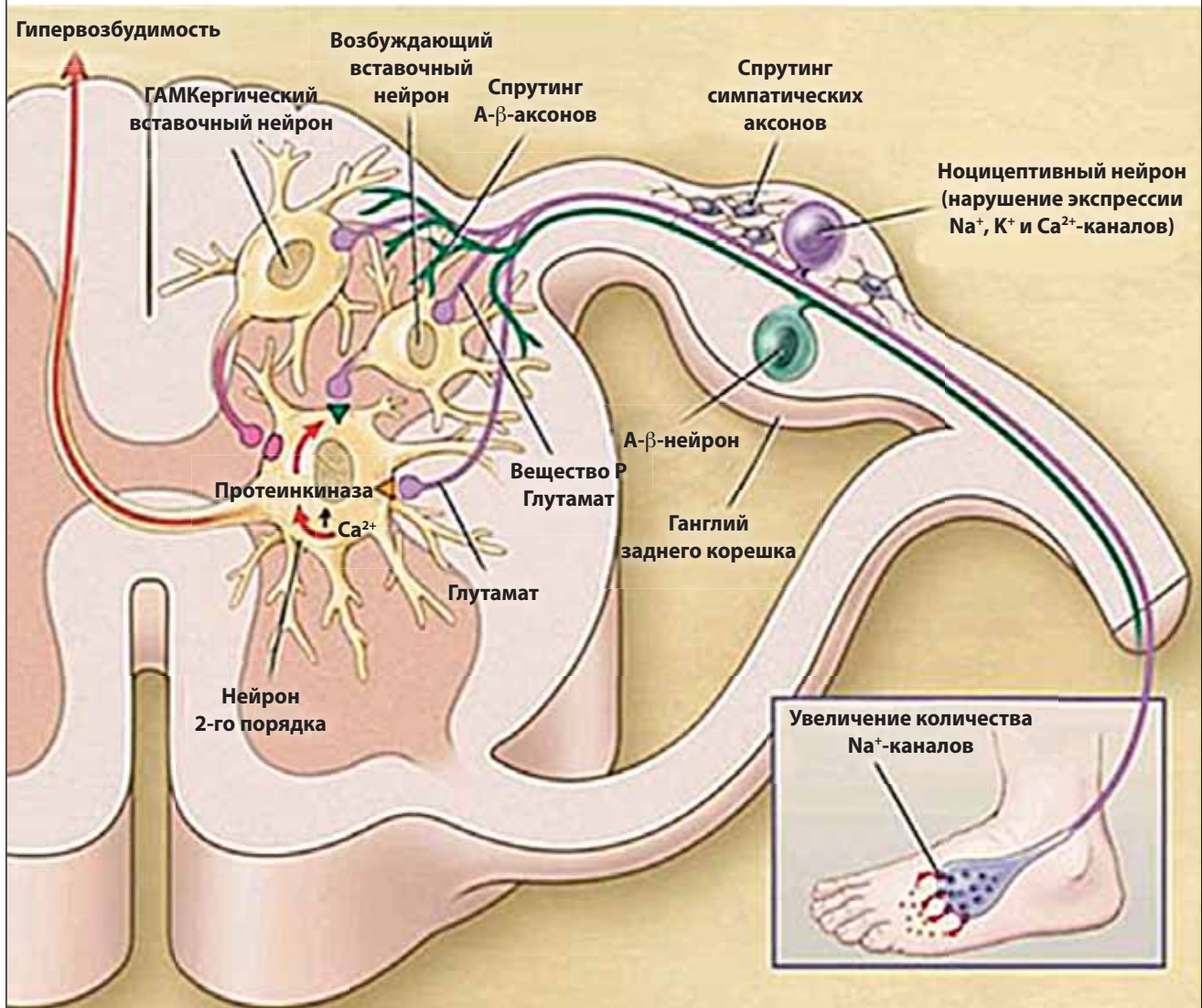
В островковой коре устанавливаются локализация, тип и вероятная причина боли. Теменная доля обеспечивает мнемонический анализ для определения того, является ли данная боль новой или повторением предыдущего болевого опыта в подобных обстоятельствах.

Спиноретикулодиэнцефальный путь, переключаясь в таламусе, заканчивается в лимбической системе и лобных долях. Центром лимбической системы является гипоталамус, имеющий четко организованную систему выходных волокон к исполнительным механизмам вегетативной системы и являющийся, таким образом, высшим регулятором вегетативных функций, участие которых в организации эмоционально-мотивационного поведения не вызывает сомнений. Кроме гипоталамуса в данную систему входят гиппокамп, миндалевидный комплекс, лимбическая кора, передняя группа ядер таламуса, дорсомедиальное таламическое ядро, а также прозрачная перегородка. Одной из характерных особенностей лимбической коры являются ее связи с префронтальной и особенно орбитофронтальной корой [10].

Именно при функционировании этих кортикальных ассоциативных связей осуществляется участие лимбической системы в актах эмоциональной оценки внешних стимулов и ситуаций в целом, которые у человека имеют характер сознательной регуляции. Поэтому ноцицептивное возбуждение лимбической системы формирует сознательно переживаемую боль от острой до агонирующей, вызывает системные висцеральные реакции (тошноту, рвоту, непроизвольное испражнение или мочеиспускание и др.). Лобные доли, особенно префронтальная кора, генерируют предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли [10].

Таким образом, «быстрая» система, свободная от эмоций, может выполнять функцию предупреждения, доставляя информацию о повреждении, его размерах и месте. Неприятная ноющая боль, характерная для «медленной» системы, как бы напоминает мозгу о происшедшем повреждении, на которое следует обратить внимание, позволяет приписать болевым ощущениям те или иные эмоциональные качества, поскольку наше восприятие боли включает как самоощущение боли,

Рис. 3. Патогенетические механизмы формирования БС при НБ. Ноцицептивные нейроны, расположенные в ганглиях заднего корешка и синаптически связанные со вставочными нейронами спинного мозга, возбуждают последние посредством выброса субстанции Р и глутамата. Спинномозговые нейроны 2-го порядка, в норме активизируемые глутаматом через AMPA-рецепторы (оранжевый треугольник) в случае повреждения периферического нерва, стимулируются посредством NMDA-рецепторов (зеленый треугольник), что в итоге формирует их спонтанную активность (центральная сенситизация). Возбуждение нейронов 2-го порядка приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активизации протеинкиназы, фосфорилирующей такие внутриклеточные протеины, как NMDA-рецепторы. Активизация нейронов 2-го порядка происходит также за счет ослабления тормозного влияния со стороны ГАМК-рецепторов (розовый овал).



так и нашу эмоциональную реакцию на этот феномен [11]. Больные, перенесшие фронтальную лоботомию, редко жалуются на сильную боль или просят дать им болеутоляющее средство. Несмотря на принципиальное различие, обе ноцицептивные системы функционируют как единое целое, выполняя аналитическое и интегрирующее действие в рамках организма.

При повреждении периферических и центральных образований нервной системы происходят следующие биологические изменения: активация «молчащих» ноцицепторов; ускорение синтеза мембранных каналов в ноцицептивных нейронах, расположенных в ганглиях заднего корешка; увеличение количества внутриклеточных мембранных Na^+ -каналов на протяжении поврежденного нервного волокна, что способствует формированию эктопической нейрональной активности; развитие центральной сенситизации вследствие усиления афферентной периферической импульсации; компенсаторный спрутинг центральных терминалей ноцицепторов в дорзальных рогах спинного мозга и реорганизация работы ноцицептивных нейронов дорзальных рогов; спрутинг симпатических эфферентов, которые формируют синаптическую сеть вокруг тел нейронов, увеличивая свое влияние на ноцицепторы, тем самым

вызывая развитие нейрогенного воспаления и усиление болевого импульса; спрутинг центральных терминалей ноцицептивных нейронов (А-β-аксоны), локализованных в ганглиях заднего корешка, способствует высвобождению аллогенных веществ в заднем роге спинного мозга, что проявляется гипералгезией и аллодинией; изменение обработки ноцицептивных сигналов в центральных структурах мозга с вовлечением в этот процесс структур, ранее не участвующих в ноцицепции (рис. 3).

Толерантность к боли

Восприятие боли, как и большинство аспектов деятельности мозга, носит достаточно сложный характер. Оно различно у разных людей и даже у одного и того же человека в зависимости от времени, поскольку болевое ощущение отчасти связано с физиологическим состоянием организма. Поэтому чувствительность к боли варьирует в широких пределах. С одной стороны, встречаются, хотя и редко, люди, которые не чувствуют боли, а с другой – есть люди, испытывающие сильную боль даже от самого слабого удара или царапины. Ноцицептивное восприятие во многом зависит от прошлого опыта, от того, какие культурные традиции че-

людей перенял у окружающих и членов своей семьи, от значения, которое человек придает воздействию, вызывающему боль, а также от расовых и психологических факторов, таких как тревожность, внушаемость и т.д. Известно, что этнические группы, проживающие в северных регионах планеты, легче переносят боль по сравнению с южанами.

Усвоение культурных и социальных традиций, несомненно, влияет на восприятие боли человеком. У некоторых народностей роды не рассматриваются как событие, которого следует страшиться, женщина занимается своими делами почти до самого момента родов и вновь возвращается к своим обязанностям спустя несколько часов после рождения ребенка. В других общественных формированиях, что наблюдается гораздо чаще, женщин настраивают на ожидание «ужасной» боли, и она действительно испытывает ее, как будто роды являются тяжелой болезнью. У животных отношение к боли тоже может видоизменяться, например, в результате тренировки. В серии опытов И.П.Павлов обнаружил, что собаки, постоянно получавшие пищу сразу после удара электрическим током, переставали проявлять признаки ощущаемой боли по мере выработки условного рефлекса.

G.K.Beecher (1959 г.), изучавший восприятие боли во время Второй мировой войны, обнаружил, что солдатам, раненным в бою, значительно реже требовался морфин, чем гражданским лицам в послеоперационном периоде. Основную причину этого автор видел в том, что раненый солдат испытывал облегчение, благодарность судьбе и даже эйфорию из-за того, что ему удалось уйти живым с поля боя. В мирное время серьезная хирургическая операция – это источник депрессии и пессимизма для пациента. Даже простое внушение может изменить восприятие боли. Если испытуемому давать в качестве обезболивающего средства плацебо, у некоторых людей боль действительно уменьшится. Другим примером является значительное повышение толерантности к боли под влиянием гипноза [3].

Антиноцицептивная система

В основе вышеуказанных феноменов лежат определенные физиологические (биохимические) механизмы, которые являются элементами антиноцицептивной системы. Главной теорией механизма регуляции болевой чувствительности является теория «воротного контроля», предложенная R.Melzack, P.D.Wall (1965, 1980 г.), смысл которой заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга импульсация, идущая по первичным афферентам, может тормозиться или амплифицироваться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения [12]. В 1998 г. R.Melzack предложил нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). 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 3 основных компонента нейроматрикса – нейромодули, в которых ведется одновременная параллельная обработка афферентных импульсов. Нейромодули соответствуют 3 главным психологическим компонентам болевого ощущения: сенсорно-дискриминативному, аффективно-мотивационному и оценочно-познавательному. Обработка данных в нейромодулях завершается конвергенцией информации, взаимодействием между ни-

ми и формированием конечного результата – нейросигнатуры. Нейросигнатура представляет собой непрерывный исходящий из нейроматрикса поток генетически детерминированных и ситуационно измененных импульсов, направляющихся в следующий компонент системы – сенсорный невральный центр, в котором происходит оценка этого потока сигналов, его осознание, осмысление и накопление опыта.

К данной теории близка разрабатываемая нашей школой концепция «песочных часов», суть которой заключается в представлении о динамическом взаимодействии 2 противоположных по предназначению систем (ноцицептивной и антиноцицептивной), имеющих единый тип устройства (сегментарные и надсегментарные образования нервной системы) и формирующих одновременно при действии на организм повреждающего фактора. Антиноцицептивная система оказывает перманентное тоническое тормозное влияние на ноцицептивную, и порог болевой чувствительности определяется уровнем активности этих систем. Большое количество структур, участвующих в работе антиноцицептивной системы с различными механизмами их активации, а также различные состояния организма, при которых возникают изменения болевой чувствительности (эмоции, гипноз, мотивации, акупунктура и т.д.), указывают на то, что антиноцицептивная система является гетерогенным образованием и имеет несколько механизмов контроля и регуляции болевой чувствительности, периферической и центральной сенситизации [4].

Деятельность различных отделов антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрорхимическими механизмами. Среди них ведущую роль играет опиоидная регуляция болевой чувствительности. Существование в организме опиоидных рецепторов позволяет связывать не только экзогенные морфинные вещества, но и эндогенные (эндорфины и энкефалины). Эндогенная опиоидная система имеет 2 механизма влияния на опиоидные рецепторы: через активацию гипоталамических эндорфинов с последующим выделением гипофизарных эндорфинов и системным их влиянием через кровь и спинномозговую жидкость и через активацию терминалей, содержащих энкефалины и эндорфины, непосредственно на опиоидные рецепторы.

Эндогенные опиоиды, а также морфин и морфиноподобные вещества при системном введении угнетают действие алгогенных веществ типа брадикинина и простагландинов уже на уровне периферических ноцицепторов [6]. Увеличение их концентрации в области переключательных станций ноцицептивной импульсации, в частности в области заднего рога спинного мозга, вызывает снижение активности С-волокон, угнетает спонтанную и вызванную активность нейронов в ответ на ноцицептивную импульсацию, формируя состояние анальгезии. При этом угнетается выделение Р-модулятора, усиливающего возбуждение ноцицептивных интернейронов.

Кроме опиоидов антиноцицептивным эффектом обладают нейротензин, окситоцин, ангиотензин, серотонин. Нейротензин локализуется в синапсоматической фракции нервных клеток, преимущественно в студенистом веществе, вентральной покрывке и парабрахияльных ядрах, оказывая, как окситоцин и ангиотензин, угнетающее влияние на нейроны заднего рога. Большинство нейронов ядер шва являются серотонинергическими, поэтому при их активации происходит выделение серотонина в терминалях волокон нисходящего пути, идущего через дорсолатеральный канатик к нейронам заднего рога спинного мозга, что приводит к повышению порога ноцицепции. Причем в настоящее время доказана независимость опиоидного и серотонинергического механизмов регуляции болевой чувствительности [12].

Помимо вышеуказанных механизмов имеется эндогенный самостоятельный адренергический механизм антиноцицепции, связанный с активацией отрицательных эмоциогенных зон мозга, имеющий приспособительное значение, поскольку позволяет организму в стрессовых ситуациях пренебрегать воздействием ноцицептивных раздражителей и тем самым бороться за сохранение жизни: при эмоциях страха – спастись бегством, при эмоциях гнева – агрессией [12].

Суточные колебания содержания опиоидных пептидов в спинномозговой жидкости характерны для эндорфинов и лейцин-энкефалина. Энкефалиновая система, преимущественно ее метионин-энкефалический компонент, не подверженный суточным (функциональным) колебаниям активности, обеспечивает постоянство генетически заданного порога боли. Это подтверждается тем, что разрушение энкефалинергических структур гипоталамуса ведет к более резкому и продолжительному снижению порога болевой чувствительности, нежели повреждение других структур. Искусственное длительное увеличение количества опиоидных пептидов, например экзогенным введением морфиноподобных веществ в организм, вызывает состояние толерантности, обусловленное включением механизмов, контролирующих этот уровень и уменьшающих выработку эндогенных опиоидных пептидов, что приводит к развитию абстинентного синдрома [11].

Аналогичное тоническое тормозное влияние на болевую чувствительность оказывает и серотонинергический антиноцицептивный механизм. Выключение в большей или меньшей степени серотонинергического механизма приводит к гипералгезии вплоть до появления спонтанных болевых ощущений. Совокупность влияний антиноцицептивных механизмов является не простым суммированием отдельных эффектов, а сложной их интеграцией, как синергичной, так и антагонистичной, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях, свидетельствующих о тесных взаимосвязях между гипоталамусом, центральным серым околосредоводопроводным веществом и ядрами шва. Более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, так как действие последнего на болевую импульсацию может быть разнонаправленным.

Диагностика

Обследование пациентов с болью обязательно включает в себя анализ тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности. Устанавливается характер изменений: нормальная, сниженная, усиленная или извращенная чувствительность. Отмеченные изменения могут быть оценены количественно, например при помощи волосков Фрея (механо чувствительность) или аргонового лазера (температурная чувствительность). Большое значение отводится определению изменения временной суммации (феномен «взвинчивания», или «wind-up») и эффекту последствия, каждый из которых отражает определенный патофизиологический процесс [4].

Стреляющая пароксизмальная боль (например, при невралгии тройничного нерва) обусловлена эктопическими разрядами, генерируемыми поврежденными нервными волокнами. Возникновение эктопических разрядов связано с повышенной плотностью каналов для ионов Na^+ в поврежденном нерве, и, следовательно, использование блокаторов ионных каналов (карбамазепин, нейромидин), стабилизирующих возбудимые мембраны, оправданно при данной симптоматике.

Причиной возникновения постоянной жгучей боли являются нарушения центрального торможения ноцицептивных нейронов. Данное торможение опосреду-

ется как спинальными, так и супраспинальными механизмами. В спинном мозге контроль за возбуждением ноцицептивных нейронов осуществляют γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин. Нисходящее супраспинальное торможение реализуется посредством серотонин-, норадреналин- и опиоидергических нейротрансмиттерных систем. В связи с этим назначение трициклических антидепрессантов, блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина, будет эффективно подавлять жгучую постоянную боль. Аналогичный результат отмечается и у габапентина, который увеличивает синтез и концентрацию ГАМК в спинном мозге. Парестезия и дизестезия также во многом обусловлены эктопическими разрядами в поврежденных нервных волокнах. И, следовательно, назначение мексилетина – блокатора натриевых каналов – будет вполне оправданным.

Механическая аллодиния является частым симптомом у неврологических пациентов. Главным механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением N-метил-D-аспартат (NMDA)-опосредованного возбуждения. Поэтому использование препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение (габапентин) и подавляющих активность NMDA-рецепторов (кетамин), демонстрирует высокую эффективность при устранении аллодинии. Вторичная гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны повреждения) возникает в результате центральной сенситизации ноцицептивных нейронов из-за усиления ноцицептивного афферентного потока, и, следовательно, торможение эктопических разрядов при помощи локального введения местных анестетиков является вполне обоснованным.

Медикаментозная терапия

С учетом всего сказанного купирование боли практически всегда представляет значительные трудности как для пострадавшего, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность БС зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. Поэтому лечение должно быть, во-первых, максимально индивидуализированным, во-вторых, комплексным, в-третьих, патогенетическим, в-четвертых, этапным и преемственным. Кроме того, лечение боли необходимо рассматривать в аспекте неотложной помощи и проведения профилактики. Ситуация осложняется тем, что на сегодняшний день фармацевтический рынок перенасыщен препаратами, претендующими на роль «идеальных убийц боли». Поэтому только критический анализ терапевтических возможностей и рисков от использования того или иного лечебного средства с точки зрения точек его приложения к регуляции болевой трафика может упорядочить спонтанный выбор лекарств и будет противовесом рекламно-инициируемой мотивации.

Батарея обезболивающих средств представлена следующими группами препаратов.

Наркотические анальгетики оказывают выраженное угнетающее действие на ЦНС, не сопровождающееся нарушением сознания или расстройством чувствительности. Типичным представителем данной группы является морфин, анальгезирующее действие которого обусловлено активацией энкефалинергических нейронов на уровне желатинозной субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Промедол в 2–4 раза слабее, чем морфин, по анальгезирующему действию, но вызывает существенно меньше побочных явлений, действует 3–4 ч. Фентанил

в 100–400 раз эффективнее морфина, но его анальгезирующее действие продолжается 20–30 мин.

Одно из главных осложнений при применении наркотических анальгетиков – развитие толерантности (снижения эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов.

Частичные наркотические агонисты (средства со смешанными свойствами агонистов и антагонистов опиатных рецепторов) разделяют на морфиноподобные и налорфиноподобные.

Морфиноподобные (пропирам, профадол, бупренорфин) при парентеральном введении действуют в 20–30 раз сильнее, а при приеме внутрь (сублингвально) – в 10 раз сильнее морфина, толерантность и привыкание к ним очень низкие, но эти препараты пока не получили широкого распространения. Болеутоляющее действие налорфиноподобных агонистов (пентазоцина, нальбуфина, буторфанол) продолжительнее, чем у агонистов, побочные действия выражены меньше, реже развиваются толерантность и физическая зависимость.

В России наркотические средства используются главным образом для купирования боли у онкологических больных.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных препаратов, широко применяющихся в неврологической практике для лечения БС. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов в возрасте старше 60 лет [1].

Эффективность НПВП обусловлена следующими механизмами их действия:

1. Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, ограничивающее воспалительный отек.
2. Угнетение синтеза или инактивация медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и др.).
3. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления.
4. Торможение болевого трафика в спинном мозге.
5. Ингибирование гемокоагуляции – уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции.

НПВП разделяют на 4 группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ-2 является условным):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Психотропные препараты прочно занимают ведущее место в комбинированной терапии БС, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Анальгетическое действие нейролептиков обусловлено сродством к серотониновым 5_2 -рецепторам. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом обладает левомепромазин (Тизерцин), галоперидол и в меньшей степени аминазин (хлорпромазин).

Антидепрессанты оказывают анальгетический эффект по 3 основным механизмам:

1. Купирование тревоги и страха, уменьшение психовегетативных компонентов БС.

2. Потенцирование действия анальгетиков или эндогенных опиоидных пептидов.

3. Пролонгация синаптической активности норадреналина и серотонина.

Для лечения БС в неврологии чаще всего применяют ингибиторы нейронального захвата нейромедиаторов: неселективные и селективные. К 1-й группе относятся трициклические и четырехциклические антидепрессанты. Основными представителями трициклических антидепрессантов являются амитриптилин, имипрамин и кломипрамин. Одним из основных представителей четырехциклических антидепрессантов является миансерин. Он отличается преимущественным действием на норадренергическую трансмиттерную систему. Препарат применяется при БС в дозе от 10 до 30 мг/сут.

К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относят флуоксетин, венфлаксин, нефазодон, сертралин, пароксетин и др. Они обладают минимальной антихолинергической и α -адренергической блокирующей активностью и минимальными побочными эффектами (тошнота, рвота, тревожность и беспокойство, сексуальная дисфункция, головные боли, возбуждение).

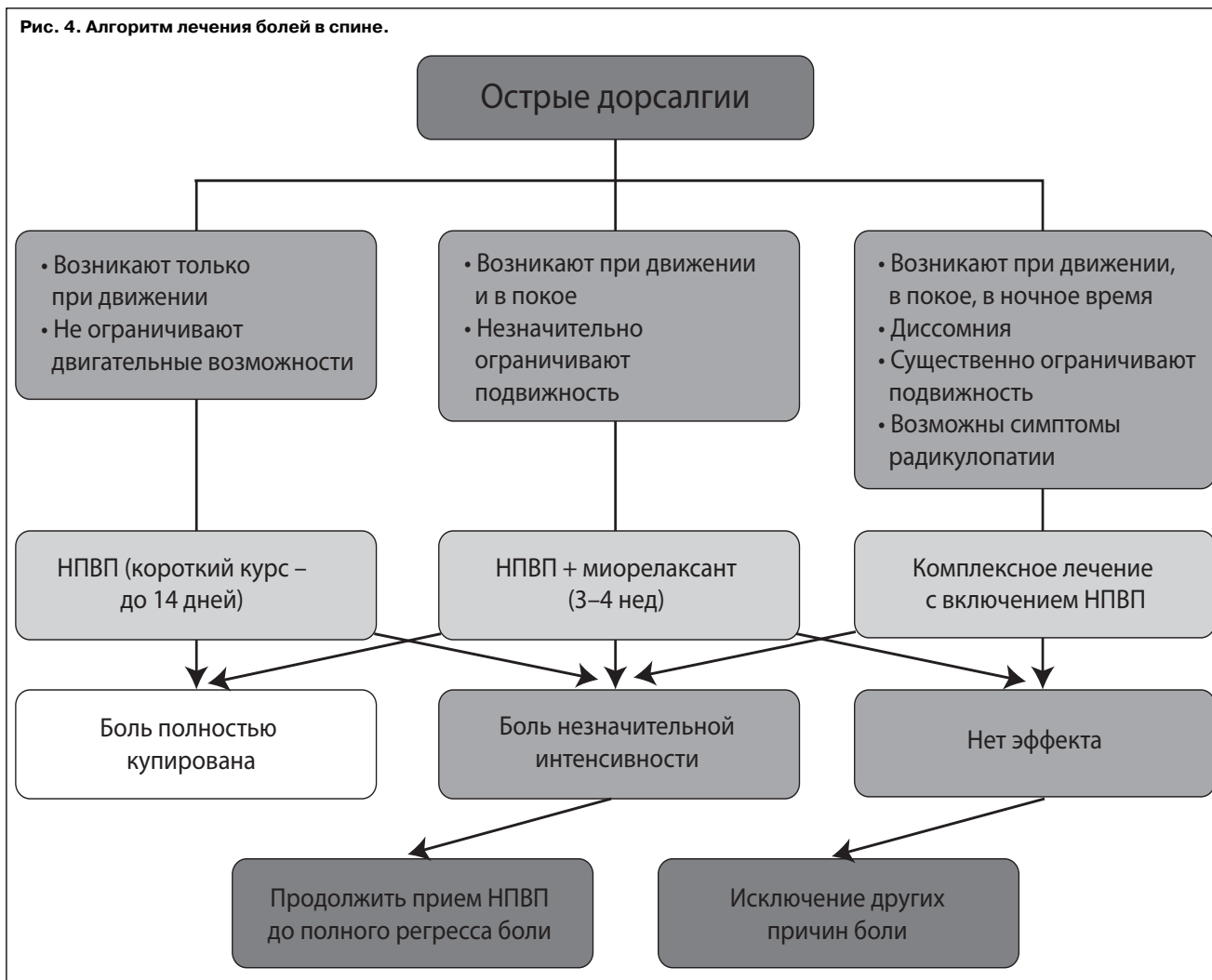
Антиконвульсанты в зависимости от механизма действия могут быть разделены на 3 класса:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (фенитоин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМКергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, оксигутират натрия);
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом. Фенитоин также устраняет болевые проявления у пациентов с невралгией тройничного нерва и диабетической невропатией, однако он менее эффективен, чем карбамазепин, и в большей степени вызывает сонливость и двигательные расстройства.

Ламотриджин, ингибируя потенциалзависимые натриевые каналы, блокирует выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и тем самым снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов. Его терапевтическая эффективность доказана у пациентов с невралгией тройничного нерва, диабетической невропатией, центральными БС.

Однако существуют отдельные БС, нуждающиеся в **специфическом лечении**. Например, постгерпетическая невралгия, которая, как правило, не поддается обычной терапии, если своевременно не предприняты профилактические меры. Клинические проявления постгерпетической невралгии обусловлены повреждениями, вызываемыми иммунными реакциями в периферических нервных волокнах, нейронах дорзальных ганглиев и дорзальных корешках. Последние связывают со способностью вируса варицелла-зостер к репликации даже в латентную (постклиническую) фазу опоясывающего лишая с последующей продукцией особых гликопротеинов. Стимуляция гликопротеинами клеточных и гуморальных иммунных реакций приводит к повреждению нервных структур и возникновению в них эктопических разрядов и сенситизации ноцицепторов. P.Hugler, P.Siebrecht, K.Hoffmann и соавт. (2004 г.) представили данные о влиянии на развитие постгерпетической невралгии профилактического



внутривенного введения специфического варицелла-зостер-гипериммунного глобулина.

Учитывая огромное количество препаратов, оказывающих обезболивающее действие, наиболее трудности при лечении пострадавших с БС представляет выбор стратегии или алгоритма терапии. Поэтому разработка стандартизированных схем для лечения различных БС имеет огромное значение не только для неврологии, но и для других специальностей. На рис. 4 приведен примерный алгоритм лечения острых вертебральных болей в спине.

Немедикаментозная терапия

Существенную роль при лечении БС играют **физиотерапевтические методы и блокады**. Физические и бальнеологические лечебные факторы позволяют селективно активизировать периферические и/или центральные нисходящие звенья антиноцицептивной системы, что в конечном итоге позволяет уменьшить восходящую болевую импульсацию так, что нарушается пропорциональность болевых ощущений и ноцицептивного входного потока.

Купирование БС приносит электрофорез 5–10% раствора новокаина, который проводится по продольной методике по ходу нервов верхних или нижних конечностей. Целесообразно проводить электрофорез новокаина после применения УВЧ-терапии на область шейных или поясничных симпатических узлов, так как она создает лучшие условия для последующего проникновения в организм ионов различных лекарственных веществ [13].

Широкое применение в лечении боли получили грязевые аппликации невысокой температуры на пора-

женную конечность и по внеочаговой методике на шейную или поясничную часть спинного мозга и соответствующие узлы пограничного симпатического ствола.

Одним из качественно новых перспективных подходов к решению проблемы хронических БС в настоящее время является применение методов **нейромодуляции** – малоинвазивные методы оперативных вмешательств, связанные с электрической или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы.

Все методы противоболевой электростимуляции можно разделить на несколько типов:

- хроническая чрескожная стимуляция периферических нервных стволов и спинного мозга;
- хроническая эпидуральная электростимуляция задних столбов спинного мозга с применением экстракорпоральных генераторов или полностью имплантируемых систем;
- хроническая эпидуральная электростимуляция коры головного мозга;
- хроническая электростимуляция глубоких антиноцицептивных структур головного мозга (периаквадуктальное, перивентрикулярное серое вещество, задненижнее серое вещество гипоталамуса и др.).

Дозированное автоматическое подоболочечное введение анальгетиков и анестетиков позволяет проводить длительное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Так, интраспинальное введение морфина позволяет значительно снизить его дозу, что дает возможность избежать наркотической зависимости и нивелировать побочные эффекты, связанные с длительным применением морфина.

В последние годы в практической медицине все чаще применяются **нетрадиционные методы обезболивания**. Одни из них (акупунктура) применялись в народной медицине с давних времен, но не получили должного официального признания, так как не имели общепризнанного научного объяснения, другие, например сенсорная стимуляция (вибрация, электростимуляция спинного мозга и др.), использовались лишь эпизодически и также не имели достаточного научного обоснования, и, наконец, третьи, в частности чрескожная электро- и магнито-нейростимуляция, стали применяться лишь в последнее время на основе концепции активации антиноцицептивной системы.

Таким образом, в основе оптимизации лечения БС лежит целенаправленное контролируемое воздействие на нейрофизиологические и нейрохимические механизмы боли. Дифференциальная диагностика БС должна строиться в соответствии с основными канонами классической неврологии по топико-нозологическому принципу. В основе комбинированной терапии пострадавших указанного профиля находятся НПВП, которые следует отбирать по критерию соответствия значимости анальгетического эффекта и рисков осложнений (например, нимесулид).

Литература

1. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Патогенетическое лечение болевых синдромов в неврологической практике: трудности и перспективы. *Справ. поликлин. врача*. 2006; 7: 52–8.
2. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина, 1975; с. 43–6.
3. Калужный Л.В. *Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности*. М.: Медицина, 1984; с. 34–8.
4. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Болевые синдромы в неврологической практике. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 9: 80–9.
5. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Медьна О.Д. К вопросу о патогенезе некоторых болевых синдромов в неврологии. *Клин. патофизиология*. 2005; 2 (1): 17–24.
6. Jensen TS et al. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 1–11.
7. Gallagher RM. Neuropathic pain: the global challenge. *Pain Med* 2004; 5 (Suppl. 1): 1–2.
8. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways that Modulate Pain. *J Clin Neurophys* 1997; 14: 2–31.
9. Pasero C. Challenges in pain assessment. *J Perianesth Nurs* 2009; 24: 50–4.
10. Al-Chaer ED, Traub RJ. Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain* 2002; 96: 221.
11. Dworkin RH et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–34.
12. Apkarian AV, Bushnell MC, Freede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9 (4): 463–84.
13. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. *Боль*. 2003; 1: 5–12.
14. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–9.

