

ФИЗИОЛОГИЯ БОЛИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Боль обычно признак повреждения тканей. Болевая чувствительность является защитной функцией. Однако боль нередко является звеном генеза различных болезней и болезненных состояний. Генез болевых ощущений включает механизмы, которые приводят к возникновению острой или хронической боли. Боль нарушает повседневную жизнь и личную жизнь. Боль - самая распространенная причина длительной нетрудоспособности с потерей рабочих дней.

Ключевые слова: боль, ноцицепция, алгогены, механоноцицепторы, термоноцицепторы, хемоноцицепторы

Боль algos, или ноцицепция, представляет собой неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и высшими отделами мозга, имеющими отношение к регуляции психоэмоциональной сферы.

Физиологическое понимание боли – это генетически заложенное тягостное ощущение, которое возникает под воздействием внутренних и внешних раздражителей. Факторы, вызывающие ощущение боли, называют аллогенными (ноцицептивными). Термин «ноцицепция» был введен Чарльзом Скоттом Шеррингтоном, чтобы более четко дифференцировать между физиологическим характером нервной активности при повреждении ткани и психологической реакцией на физиологическую боль. Слово «ноцицепция» происходит от латинских слов *posse* - вредить и *sarepe* - брать, взять, принимать. Причинами, вызывающими боль, являются раздражения тканевых рецепторов факторами экзогенного (механические, физические, химические, инфекционно-токсические) и эндогенного (нарушение кровообращения, спастические сокращения гладких мышц, аутоинтоксикация) происхождения. По своей природе алгогены могут быть: механическими (удар, разрез, сдавление, растяжение и др.); физическими (высокие и низкие температуры, свет, звук, высокое и низкое барометрическое давление и др.); химическими (кислоты, щелочи, соли, никотин и др.). По источнику происхождения алгогены могут быть экзогенными и эндогенными, среди которых следует назвать, прежде всего, кинины, субстанцию P, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли, хемокины, интерфероны, колониестимулирующий фактор и др.), ацетилхолин, гистамин, простагландины, ионы калия, водорода, лактат. Алгогены вызывают возбуждение хемоноцицепторов, а также повышают их чувствительность к последующим раздражениям.

Боль воспринимается посредством возбуждения – ноцицепторов. Общее их число достигает 2-4 млн, а в среднем на 1 см² приходится около 100-200 ноцицепторов. Их возбуждение направляется в центральную нервную систему по двум группам нервных волокон – главным образом тонким миелинизированным (1-4 мкм) группы A (так называемым A-δ (А-дельта) со средней скоростью проведения возбуждения 18 м/с) и тонким немиелинизированным (1 мкм и менее) группы C (скорость проведения 0,4-1,3 м/с). Есть указания на участие в этом процессе и более толстых (8-12 мкм) миелинизированных волокон со скоростью проведения возбуждения 40-70 м/с – так называемые A-β волокна. За счет различий в скорости распространения импульсов возбуждения, возбуждение A-δ воспринимается как первоначально острое, но кратковременное болевое ощущение (эпикритическая боль), а затем спустя некоторое время возбуждение C волокон, как тупая, ноющая боль (протопатическая боль). Ноцицептивные окончания афферентных волокон группы A-δ (механоноцицепторы, термоноцицепторы, хемоноцицепторы) активируются неадекватными для них сильными механическими и термическими стимулами, в то время как окончания афферентных волокон группы C возбуждаются и химическими агентами (медиаторами воспаления, аллергии, ответа острой фазы и т.п.), и механическими, и термическими стимулами, в связи с чем их принято называть полимодальными ноцицепторами. Химические агенты, активирующие ноцицепторы, чаще всего представлены биологически активными веществами (гистамин, сертонин, кинины, простагландины, цитокины) и их называют алгезирующими агентами, или аллогенами. Нервные волокна, проводящие болевую чувствительность и являющиеся аксонами псевдоуниполярных нейронов околосопинальных ганглиев, вступают в спинной мозг в составе задних корешков и образуют синаптические контакты со специфическими ноцицептивными нейронами задних его рогов в пределах I-II, а также в V и VII пластинках. Релейные нейроны I-ой пластинки спинного мозга (первая группа нервных клеток), реагирующие исключительно на болевые стимулы, называют специфическими ноцицептивными нейронами, а нервные клетки второй группы, отвечающие на ноцицептивные механические, химические и термические стимулы, называют нейронами «широкого динамического диапазона», или нейронами с множественными рецептивными полями. Они локализованы в V-VII пластинках. Третья группа ноцицептивных нейронов находится в желатинозной субстанции II-ой пластинки дорсального рога и влияет на формирование восходящего ноцицептивного потока, непосредственно действуя на активные клетки первых двух групп (так называемый «воротный контроль боли»). Перекрещивающиеся и неперекрещивающиеся аксоны этих нейронов формируют спиноталамический тракт, занимающий переднебоковые отделы белого вещества спинного мозга. В спиноталамическом тракте выделяют неоспинальную (расположенную латерально) и палеоспинальную (расположенную медиально) порции. Неоспинальная часть спиноталамического тракта заканчивается в вентро-базальных ядрах, а палеоспинальная – на интраламнарных ядрах зрительного бугра. Предварительно палеоспинальная система спиноталамического тракта контактирует с нейронами ретикулярной формации ствола мозга. В ядрах таламуса находится третий нейрон, аксон которого достигает соматосенсорной зоны коры больших полушарий (S_I и S_{II}). Аксоны интраламнарных ядер таламуса палеоспинальной части спиноталамического тракта проецируются на лимбическую и лобную кору.

Согласно теории специфичности, выдвинутой М. Frey, в коже имеются болевые рецепторы, от которых начинаются специфические афферентные пути к мозгу. Было показано, что при раздражении кожи человека через металлические электроды, прикосновение которых даже не ощущалось, выявлялись «точки», пороговая стимуляция которых воспринималась как резкая нестерпимая боль. Интенсивность болевых ощущений напрямую связана с размером

повреждения тканей (т.е. укол пальца иглой причинит минимальную боль, тогда как порез руки ножом вызовет значительно выраженную боль). Теория применима к конкретным травмам и острой боли. Однако она не объясняет постоянную боль или когнитивные и эмоциональные элементы боли.

Теория паттернов, предложенная Goldscheider, постулирует, что любой сенсорный стимул, достигающий определенной интенсивности, может вызвать боль. Другими словами, не существует специфических болевых структур, а боль является результатом суммации термических, механических и других сенсорных импульсов. Названная вначале теорией интенсивности, позже эта теория стала более известной как теория «паттерна» или «суммации».

Для понимания механизма боли в 1965 г. американскими учеными Р. Мелзаком и П. Уоллом была предложена теория воротного контроля переработки ноцицептивной информации спинным мозгом организма. Согласно теории «контроля ворот», предложенной Патриком Уоллом и Роном Мелзаком, торможение относящихся к ноцицептивной системе центростремительных нейронов задних рогов спинного мозга обусловлена возбуждением толстых неноцицептивных афферентов (ворота закрыты), а при их возбуждении происходит активация тонких ноцицептивных афферентов (ворота открыты). Данная теория постулировала, что «ворота» для потока болевых импульсов «закрываются» другими безболезненными стимулами, такими как вибрация. Таким образом, может оказаться, что потирание ушибленного колена ослабляет боль, предотвращая её передачу в мозг. По данной теории считалось, что такое торможение генерируется (накапливается) в студенистом веществе заднего рога спинного мозга и (это было главным в теории), обеспечивается исключительно пресинаптическим тормозным механизмом, действующим на тонкие ноцицептивные афференты. «Закрывание ворот» также может происходить, если сигналы, поступающие из мозга в спинной мозг, подавляющей поступающей информацией о другой боли. Такой контроль осуществляется тормозными нейронами желатинозной субстанции, которые активируются импульсацией, поступающей с периферии по толстым волокнам, и нисходящими влияниями со стороны супраспинальных отделов, в том числе коры головного мозга. Этот контроль представляет собой, образно говоря, «ворота», которые регулируют активность Т-клеток - нейронов широкого динамического диапазона, продуцирующие поток импульсации, который восходит по болевым трактам к высшим отделам системы болевой чувствительности. Теория воротного контроля имеет важное значение для понимания механизмов регулирования потока поступающей в спинной мозг и восходящей ноцицептивной стимуляции, вызывающей физиологическую боль. Патологическая боль, рассматриваемая с позиций данной теории, возникает при недостаточности тормозных механизмов Т-клеток, которые, растормаживаясь и активируясь различными стимулами с периферии и из других источников, посылают интенсивную восходящую импульсацию.

Теория нейроматрицы предполагает, что мозг производит паттерны нервных импульсов, взятых из различных входных данных, включая генетический, психологический и когнитивный опыт. Стимулы могут запускать шаблоны, но не производить их. Паттерны в нейроматрице обычно активируются сенсорными входами с периферии, но могут возникать независимо в мозге без внешнего ввода. Теория нейроматрицы иллюстрирует пластичность (адаптивное изменение в структуры и функции) мозга. Теория нейроматрицы основана на теории управления воротами. Тем не менее, есть много разных видов боли, и ни одна теория не может адекватно объяснить сложную динамику переживания боли. Для понимания нейронных механизмов боли необходимы дальнейшие исследования.

Нейрофизиологические механизмы деятельности системы болевой чувствительности реализуются нейрохимическими механизмами боли на различных уровнях ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Периферические ноцицепторы активируются многими эндогенными биологически активными веществами: гистамином, брадикинином, простагландинами и другими. Однако особое значение в проведении возбуждения в первичных ноцицептивных нейронах имеет субстанция Р, которую рассматривают в системе ноцицепции как медиатор боли. При усиленной ноцицептивной стимуляции, особенно из периферических источников в заднем роге спинного мозга, можно обнаружить множество медиаторов, в том числе и медиаторов боли, среди которых фигурируют возбуждающие аминокислоты (глицин, аспарагиновая, глутаминовая и другие кислоты).

Система болевой чувствительности - ноцицепция включает в себя свой функциональный антипод - антиноцицептивную систему, которая выступает как регулятор деятельности ноцицепции. Структурно антиноцицептивная, как и ноцицептивная система, представлена теми же нервными образованиями спинного и головного мозга, где осуществляются релейные функции ноцицепции. Реализация деятельности антиноцицептивной системы осуществляется через специализированные нейрофизиологические и нейрохимические механизмы. Антиноцицептивная система обеспечивает предупреждение и ликвидацию возникшей патологической боли - патологической алгической системы. Она включается при чрезмерных болевых сигналах, ослабляя поток ноцицептивных импульсов из ее источников, и тем самым снижает интенсивность болевых ощущения. Таким образом, боль остается под контролем и не приобретает своего патологического значения. Становится понятным, что, если деятельность антиноцицептивной системы грубо нарушена, то даже минимальные по интенсивности болевые стимулы вызывают чрезмерную боль. Подобное наблюдается при некоторых формах врожденной и приобретенной недостаточности антиноцицептивной системы. Кроме того, возможно рассогласование в интенсивности и качестве формирования эпикритической и протопатической болевой чувствительности. При недостаточности антиноцицептивной системы, которая сопровождается формированием чрезмерной по интенсивности боли, необходима дополнительная стимуляция антиноцицепции. Активация антиноцицептивной системы может осуществляться прямой электростимуляцией определенных структур мозга, например, ядер шва через хронически вживляемые электроды, где имеется нейрональный субстрат антиноцицепции. Это послужило основанием считать данную и другие структуры мозга основными центрами модуляции боли. Важнейшим центром модуляции боли является область среднего мозга, расположенная в области силвиевого водопровода. Активация околотовпроводного серого вещества вызывает длительную и глубокую аналгезию. Тормозящее действие этих структур осуществляется через нисходящие проводящие пути из большого ядра шва и синего пятна, где имеются серотонинергические и норадренергические нейроны, которые посылают свои аксоны к ноцицептивным структурам спинного мозга, осуществляющих пресинаптическое и постсинаптическое их торможение. Стимулирующим эффектом на антиноцицептивную систему обладают опиоидные анальгетики, хотя они могут действовать и на ноцицептивные

структуры. Существенно активируют функции антиноцицептивной системы и некоторые физиотерапевтические процедуры, особенно акупунктура (иглоукальвание). Нейрохимические механизмы деятельности антиноцицептивной системы реализуются эндогенными нейропептидами и классическими нейромедиаторами. Аналгезия вызывается, как правило, сочетанием или последовательным действием нескольких передатчиков. Наиболее эффективными эндогенными анальгетиками являются опиоидные нейропептиды – энкефалины, бета-эндорфины, динорфины, которые действуют через специфические рецепторы на те же клетки, что и морфин. С одной стороны, их действие угнетает активность передаточных ноцицептивных нейронов и изменяет активность нейронов центральных звеньев восприятия боли, с другой, повышает возбудимость антиноцицептивных нейронов. Опиатные рецепторы синтезируются внутри тел ноцицептивных центральных и периферических нейронов и далее через аксоплазматический транспорт экспрессируются на поверхность мембран, включая мембраны периферических ноцицепторов. Эндогенные опиоидные пептиды обнаружены в различных структурах ЦНС, участвующих в передаче или в модуляции ноцицептивной информации – в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, в продолговатом мозге, в сером веществе околосредних структур среднего мозга, гипоталамусе, а также в нейроэндокринных железах – гипофизе и надпочечниках. На периферии наиболее вероятным источником эндогенных лигандов для опиатных рецепторов могут быть клетки иммунной системы – макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, которые синтезируют под влиянием интерлейкина-1 – эндорфин, энкефалин и динорфин. Реализация эффектов в антиноцицептивной системе происходит не только под действием субстанции P, но и при участии других нейромедиаторов – серотонина, норадреналина, дофамина, ГАМК. Серотонин является медиатором антиноцицептивной системы на уровне спинного мозга. Норадреналин, помимо участия в механизмах антиноцицепции на спинальном уровне, оказывает тормозное влияние на формирование болевых ощущений в стволе мозга, а именно, в ядрах тройничного нерва. Следует отметить роль норадреналина как медиатора антиноцицепции в возбуждении альфа-адренорецепторов, а также его участие в серотонинергической системе. ГАМК принимает участие в подавлении активности ноцицептивных нейронов к боли на спинальном уровне. Нарушение ГАМК-ергических тормозных процессов вызывает образование в спинальных нейронах ГПУВ и тяжелого болевого синдрома спинального происхождения. Вместе с тем, ГАМК может тормозить активность нейронов антиноцицептивной системы продолговатого и среднего мозга, и, таким образом, ослаблять механизмы обезболивания. Эндогенные энкефалины могут предотвращать ГАМК-ергическое торможение и тем самым усиливать нисходящие антиноцицептивные влияния.

В зависимости от вида нарушения жизненно важной константы организма боль бывает: эпикритической и протопатической.

Эпикритическая боль возникает в результате повреждения целостности покровных барьеров (кожи, слизистых оболочек, суставных сумок), приводящего к выраженному нарушению изоляции и постоянства внутренней среды. Эта боль острая, быстро и хорошо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется, непродолжительная, к ней быстро развивается адаптация.

Протопатическая боль возникает в результате нарушения окислительных процессов в тканях (главным образом их кислородного обеспечения), не сопровождающегося расстройствами изоляции поврежденных структур от окружающих тканей. Эта боль тупая, ноющая или грубая, относительно медленно и плохо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется, продолжительная, к ней медленно развивается или не развивается адаптация. Острая боль – нормальная, предсказуемая физиологическая реакция на неблагоприятные химические, термические, механические повреждающие стимулы, связанные с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием. Как правило, ограниченная во времени и реагирующая на терапию опиоидами среди других методов лечения, длительностью до 12 месяцев. Подострая боль – переходный период между острой и хронической, длительностью от 1 до 3-х месяцев. Хроническая боль основывается на произвольном интервале времени с момента ее начала: по разным источникам от 3-х до 6 месяцев с момента развития болевого синдрома, трудно купируемая опиоидами и поддающаяся комплексному лечению с применением адъювантных средств.

Боль имеет физиологическое и патогенное значение. Физиологическая боль является защитным механизмом, она сигнализирует о действии экзогенных или эндогенных патогенных факторов, которые вызывают повреждение тканей или способны вызвать повреждения организма. В течение всей жизни организм испытывает в различном виде физиологическую боль, и она, активируя защитные и саногенетические механизмы, становится своеобразным адаптогенным фактором. Люди, лишенные болевой чувствительности, не способны оградить себя от повреждающих воздействий.

Подводя итог обзору литературы, следует отметить, что ощущение боли вызывается самыми различными агентами, но их объединяет общее свойство – реальная или потенциальная опасность повредить организм. Болевой сигнал мобилизует организм на защиту от патогенного агента, например, боль при повреждении ткани сочетается с развитием стрессорной реакции, активацией фагоцитоза, пролиферацией клеток, изменениями кровообращения, существенна также защитная поведенческая реакция на боль, направленная либо на «уход» от действия повреждающего фактора, либо на ликвидацию его, а также способствует охранительному ограничению функции затронутого болью органа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 K. Messlinger, H.O. Handwerker. Physiology of pain // Schmerz. – 2015. - №29. – P. 522–530
- 2 DOI 10.1007/s00482-015-0052-y, Online publiziert: 9. September 2015.
- 3 M.B. Babosetal. Pathophysiology of pain // Disease-a-Month. – 2013. - №59. – P. 330–358.
- 4 K. Anwar. Pathophysiology of pain // Disease-a-Month. - 2016. - №5. – P. 201-206.
- 5 P. Dinakar and A.M. Stillman. Pathogenesis of pain // Semin Pediatr Neurol. – 2016. - №23. – P. 201-208.
- 6 Adeline Fong // Pathophysiology of Pain. – 2014. – Vol.134, №4. – 2 p.
- 7 Harold Merskey. IASP Task Force on Taxonomy Australia Classification of Chronic Pain. 2nd ed. - Seattle: IASPpress, 1994. – 319 p.

- 8 Urch KC. Cancer pain. In: Walsh D, Caraceni A, Fainsinger R, et al., eds. Palliative Medicine. 1st ed. - Philadelphia, PA: Saunders, 2009. – P. 1378–1384.
- 9 Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis // Nat Med. – 2010. - №16(11). – P. 1248–1257.
- 10 Kuner R. Central mechanisms of pathological pain // Nat Med. – 2010. - №16(11). – P. 1258–1266.
- 11 Burkhart C, Morrell D, Goldsmith L. Dermatological pharmacology. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. - New York: McGraw-Hill, 2011. – P. 1803–1832.
- 12 Ronald Melzack, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory // Science. – 1965. - №150(3699). – P. 971–979.
- 13 Milligan ED, Watkins LR. Pathologic and protective roles of glia in chronic pain // Nat Rev Neurosci. – 2009. - №10(1). – P. 23–36.
- 14 Merskey Harold. Classification of Chronic Pain. 2nd ed. - Seattle: IASP Press, 1994. – 248 p.
- 15 Ronald Melzack. Pain and neuroplasticity preventive analgesia, pediatric pain, transition of chronic pain. The Gate Control Theory: reaching for the brain. In: Craig KD, editor. - Pain: Psychological Perspectives. Mahwah, 2008. – 267 p.
- 16 Moayed Massieh. The ories of pain: from specificity to gate control // J Neurophysiol. – 2012. - №109(1). – P. 5–12.

Б.Ж. Касенов, С.Х. Измайлова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті
АУЫРУ ФИЗИОЛОГИЯСЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

Түйін: Ауырсыну әдетте тіндердің зақымдануының белгісі болып табылады. Ауырсыну сезімталдығы қорғаныс функциясы болып табылады. Алайда, ауырсыну көбінесе әртүрлі аурулар мен ауыр жағдайлардың дамуында тізбек болып табылады. Ауырсыну дамуында жедел немесе созылмалы ауруға әкелетін механизмдер кіреді. Ауырсыну күнделікті өмірді және жеке өмірді қиындатады. Ауырсыну - бұл жұмыс күндердің азаюымен және ұзақ мерзімді мүгедектіктің ең көп таралған себебі.

Түйінді сөздер: ауырсыну, ноцицепция, алгогендер, механоноцицепторлар, термоноцицепторлар, хеманоцицепторлар

B.Zh. Kassenov, S.Kh. Izmailova

Asfendiyarov Kazakh National Medical University
PHYSIOLOGY OF PAIN (LITERATURE REVIEW)

Resume: Pain is usually a sign of tissue damage. Pain sensitivity is a protective function. However, pain is often a link in the genesis of various diseases and painful conditions. The genesis of pain includes mechanisms that lead to acute or chronic pain.

Pain disrupts daily life and privacy. Pain is the most common cause of long-term disability with lost working days.

Keywords: pain, nociception, algogens, mechanonociceptors, thermonociceptors, chemonociceptors