

А.М. ОВЕЧКИН, А.Г. ЯВОРОВСКИЙ

БЕЗОПИОИДНАЯ АНАЛГЕЗИЯ В ХИРУРГИИ

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих дополнительные профессиональные программы — программы повышения квалификации врачей и программы профессиональной подготовки по специальности «Врач анестезиолог-реаниматолог»

Регистрационный номер рецензии 515 ЭКУ от 18 октября 2018 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
Глава 1. Эпидемиология послеоперационной боли	10
Глава 2. Клиническая патофизиология острой боли	16
Глава 3. Негативное влияние послеоперационной боли на жизненно важные системы организма	33
Глава 4. Хронический послеоперационный болевой синдром: факторы риска и меры профилактики	38
Глава 5. Современные методы оценки послеоперационной боли	59
Глава 6. Негативные эффекты послеоперационной опиоидной аналгезии	67
Глава 7. Мультиmodalная анальгезия — современная концепция послеоперационного обезболивания	75
Глава 8. Нестероидные противовоспалительные препараты: преимущества и недостатки	81
Глава 9. Парацетамол как компонент базисной мультиmodalной аналгезии	104
Глава 10. Нефопам как альтернатива нестероидным противовоспалительным средствам в схемах мультиmodalной анальгезии	115
Глава 11. Кетамин, или новый взгляд на старый препарат	128
Глава 12. Габапентиноиды: как антиконвульсанты стали анальгетиками	143
Глава 13. Дексметомидин как компонент анестезии и его влияние на течение послеоперационного болевого синдрома	164
Глава 14. Внутривенная инфузия лидокаина как компонент мультиmodalной анестезии и анальгезии	182
Глава 15. Сульфат магния: перспективы использования в схемах мультиmodalной анальгезии	202
Глава 16. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия	213
Приложение. Примерные схемы мультиmodalной неопиоидной аналгезии для отдельных хирургических вмешательств	226

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОЙ БОЛИ

Определение острой боли

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (The International Association for the Study of Pain — IASP), боль представляет собой неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами подобного повреждения. Данное определение подразумевает вербальный контакт с пациентом, в то же время отсутствие подобного контакта (пациенты без сознания или с тяжелыми нарушениями интеллекта) не означает, что пациент не испытывает боли и не нуждается в обезболивании.

Острая боль обычно определяется как боль, недавно начавшаяся и, вероятнее всего, ограниченная по продолжительности, по времени возникновения и локализации болевых ощущений связанная с заболеванием или травмой. Хроническая боль сохраняется и после заживления раны или окончания заболевания в течение длительного времени (иногда на протяжении всей жизни пациента), а в ряде случаев невозможно установить причину ее возникновения.

Интенсивная острая боль с течением времени может стать хронической. Понимание патофизиологических механизмов острой боли способствует повышению качества ее лечения и предотвращению трансформации в хроническую форму.

Ноцицепция — это комплексный нейрофизиологический процесс генерации активности периферических афферентных волокон, индуцированный разнообразными стимулами повреждающей интенсивности, с последующей передачей ноцицептивной информации в спинальные структуры и кору головного мозга. В нем выделяют четыре основные стадии (рис. 2.1, см. цветн. вклейку).

Трансдукция — активация специализированных нервных окончаний (ноцицепторов), формирование потенциалов действия.

Трансмиссия — проведение потока ноцицептивных стимулов из периферических тканей в структуры спинного мозга и далее в супраспинальные центры и кору головного мозга.

Модуляция — подавление интернейронами II пластины задних рогов спинного мозга (ЗРСМ) высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицептивных нейронов, то есть препятствие активации нейронов 2-го порядка.

Перцепция — кульминация вышеуказанных процессов, локализация и осознанное восприятие боли корой головного мозга, формирование эмоционально-аффективного компонента.

Трансдукция

Периферические ноцицепторы

Восприятие ноцицептивных стимулов начинается с активации периферических сенсорных образований (ноцицепторов), которая трансформируется в потенциалы действия (трансдукция) для последующей передачи в спинальные и супраспинальные структуры.

Ноцицепторы представляют собой свободные (неинкапсулированные) периферические окончания афферентных волокон. Клеточные тела ноцицептивных афферентных волокон, иннервирующих туловище, конечности и внутренние органы, находятся в ганглиях задних корешков, в то время как тела афферентных волокон, иннервирующих голову, полость рта и шею, лежат в тригеминальных ганглиях и проецируются в тригеминальное ядро ствола головного мозга.

Наибольшее количество ноцицепторов содержится в коже, мышцах, стенках сосудов, суставах, оболочках внутренних органов, твердой мозговой оболочке. Наиболее распространенный подкласс ноцицепторов представлен периферическими окончаниями тонких безмиелиновых С-волокон. Это неспециализированные (полимодальные) ноцицепторы, которые могут быть активированы механическими, химическими или термическими повреждающими стимулами.

В норме ноцицептивные афферентные аксоны не имеют спонтанной электрической активности. Частота электрических разрядов в этих аксонах повышается пропорционально увеличению интенсивности внешней стимуляции.

Активация ноцицепторов сопряжена с деполяризацией Ca^{2+} -каналов. При достижении определенного порога стимуляции дистальный

Таблица 2.1

Некоторые рецепторы и их лиганды¹

Рецепторы	Подтипы	Лиганды
Ионотропные		
TRP (ванилоидные)	TRPV-1 TRPV-2	Капсаицин, ионы H ⁺
Пуриновые	P ₂ X ₃	Аденозинтрифосфат
Серотониновые	5-HT ₃	5-НТ (5-гидрокситриптамин)
N-метил-D-аспартат	NR1, NR2A-D, NR3	Глутамат
АМРА (амино-гидроксиметил-пропионатные)	iGluR1/ iGluR2, iGluR3 / iGluR4	Глутамат
Метаботропные		
Метаботропные глутаматовые	mGluR _{1,2/3,5}	Глутамат
Простаноидные	EP ₁₋₄	Простагландины E ₁ и E ₂
Гистаминовые	H ₁	Гистамин
Серотониновые	5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT ₄	5-НТ
Брадикининовые	B ₁ , B ₂	Брадикинин
Тахикининовые	NK ₁	Субстанция P, нейрокинин A
Опиоидные	μ, δ, κ	Энкефалин, динарфин, бета-эндорфин

аксональный сегмент деполяризуется за счет вхождения в клетку ионов Na⁺, после чего генерированный потенциал действия передается в вышележащие структуры.

В процессы трансдукции вовлечены множественные рецепторы, расположенные на первичных афферентных волокнах (табл. 2.1). Ионотропные пуринергические рецепторы (P₂X) активируются растяжением. Ванилоидные рецепторы (TRPV) активируются механическими и тепловыми стимулами. Одним из наиболее важных рецепторов данного семейства являются TRPV-1. Алкалоид стручкового перца капсаицин является блокатором TRPV-1 рецепторов, который вначале активирует, а затем на длительное время деактивирует ноцицепторы.

¹ Лиганды — биохимические агенты, соединяющиеся с определенными рецепторами.

Медиаторы воспаления и боли

В механизмах трансдукции важную роль играет целый ряд медиаторов воспаления и боли, высвобождающихся в поврежденных тканях. В англоязычной литературе резкое повышение концентрации медиаторов в поврежденных тканях обозначается термином «медиаторный суп» (рис. 2.2, см. цветн. вклейку). Наибольшую роль в активации периферических ноцицепторов играют:

- субстанция P — нейропептид, высвобождаемый из терминалей безмиелиновых первичных афферентных волокон. Провоспалительные эффекты субстанции P включают: вазодилатацию, экстравазацию плазмы, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, высвобождение цитокинов. Эффекты субстанции P могут быть блокированы нейротоксином капсаицином, разрушающим терминали афферентных нервов;
- брадикинин — основная альгогенная субстанция, оказывающая прямое активирующее действие на ноцицепторы;
- гистамин содержится в гранулах тучных клеток, откуда высвобождается под действием субстанции P и других медиаторов. Эффекты гистамина — вазодилатация и отек за счет повышения проницаемости посткапиллярных венул;
- серотонин (или 5-гидрокситриптамин, 5-НТ) накапливается в плотных гранулах тромбоцитов, он повышает проницаемость микрососудов;
- простагландины (ПГ) играют существенную роль в начальной активации ноцицепторов, а также усиливают воспаление и отек тканей в зоне повреждения. Активация циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) приводит к быстрому образованию простаноидов (простагландинов и тромбоксана A_2) из арахидоновой кислоты, выделяющейся из поврежденных мембран клеток;
- высвобождение цитокинов и интерлейкинов (ИЛ) является компонентом периферического воспалительного ответа. Циркулирующие цитокины могут способствовать увеличению синтеза простагландинов в головном мозге. Накопление медиаторов воспаления в зоне повреждения приводит к стойкой стимуляции ноцицепторов, образованию новых ноцицепторов и формированию первичной гипералгезии.

Тканевое повреждение, обусловленное инфекцией, воспалением, ишемией, сопровождается дегрануляцией тучных клеток, гиперпродукцией клеток воспаления (моноцитов и лимфоцитов), а также индуцирует синтез ряда энзимов, в частности ЦОГ-2. Медиаторы воспаления, воздействуя через лиганд-зависимые ионные каналы, а также через метаботропные рецепторы, активируют (сенситизируют) ноцицепторы.

К эндогенным модуляторам ноцицепции относят протеиназы, провоспалительные цитокины [фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1, ИЛ-6], противовоспалительные цитокины (ИЛ-10) и хемокины.

Активация внутриклеточного киназного каскада приводит к фосфорилированию каналов (в частности, потенциалозависимых натриевых и TRP-каналов), изменениям их кинетики и порогов, и, в конечном счете, к сенситизации ноцицепторов. Нейропептиды (субстанция Р и кальцитонин-ген-связанный пептид — КГСП), секретируемые периферическими нервными окончаниями, способствуют привлечению плазменных факторов и клеток воспаления в зону тканевого повреждения (нейрогенный отек). Повышение чувствительности (снижение порогов) в пределах зоны поврежденных тканей, обусловленное периферическими механизмами, называется периферической сенситизацией и проявляется клинически первичной гипералгией. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) способны модулировать периферические механизмы ноцицепции, угнетая синтез ПГЕ₂.

Трансмиссия

Проведение ноцицептивных стимулов из зоны повреждения в спинной мозг

Ноцицептивные стимулы проводятся с периферических ноцицепторов в ЗРСМ как по безмиелиновым, так и по миелинизированным волокнам. Ноцицептивные волокна классифицируются в соответствии со степенью их миелинизации, диаметром и скоростью проведения (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Классификация афферентных волокон

Тип волокон	Степень миелинизации	Скорость проведения, м/с	Функция
Аβ-волокна, диаметр 5–20 μm	Хорошо миелинизированные	40–120	Не участвуют в ноцицепции, ответственны за тактильные ощущения и проприоцепцию
Аδ-волокна, диаметр 1–5 μm	Плохо миелинизированные	6–30	Воспринимают низко- и высокопороговые механические стимулы, тепловые воздействия
С-волокна, диаметр 0,5–1 μm	Немиелинизированные	0,2–2,0	Воспринимают высокопороговые механические, термические и химические стимулы (большинство ноцицептивных афферентных аксонов относится к этому классу)

Аδ-аксоны ответственны за «первичную», или «быструю» боль, то есть быстрое (в течение 1 с) локализованное восприятие боли короткой продолжительности, а также ее характеристик (острая, жгучая и т.д.). Безмиелиновые С-волокна обеспечивают ощущение «вторичной» боли с увеличенной латентностью (от нескольких секунд до минут), существующей длительное время.

Натриевые каналы играют основную роль в проведении нейрональных потенциалов действия в центральной нервной системе (ЦНС). Na⁺-каналы сенсорных нейронов являются основной точкой действия местных анестетиков, поскольку они представлены также в симпатических и моторных волокнах, действие местных анестетиков (МА) распространяется и на эти волокна. Изменения кинетики Na⁺-каналов, обусловленные тканевым повреждением, способствуют формированию гипервозбудимости нейронов.

Структура заднего рога спинного мозга

Анатомически задний рог состоит из шести пластин (рис. 2.3).

Пластина I (краевая зона). Краевая зона ЗРСМ состоит из крупных, поперечно ориентированных нейронов. Нейроны I пластины реагируют:

- на интенсивные механические стимулы (Аδ-волокна);
- термические стимулы интенсивностью выше 43 °С (Аδ-волокна);
- ноцицептивные механические, термические и химические стимулы (полимодальные С-волокна).

Пластина II (желатинозная субстанция). Нейроны II пластины активируются механическими или термическими афферентными стимулами. Нейроны, чьи дендриты находятся в наружной части, активируются ноцицептивными стимулами, а те нейроны, дендриты которых расположены во внутренней части, активируются неноцицептивными механическими стимулами.

Пластинь III–V. Дендриты нейронов IV пластины располагаются поперечно и дорсально, проникая в желатинозную субстанцию. Нейроны IV пластины реагируют на прикосновение (Аβ-волокна). Нейроны широкого динамического диапазона (ШДД) V пластины являются полирецептивными и реагируют как на неболевые стимулы (прикосновение), так и на механические стимулы низкой и высокой интенсивности, а также термические и химические стимулы. Активность ШДД-нейронов возрастает в ответ на повышение интенсивности стимула. Нейроны V пластины участвуют в формировании спиноталамического, спинореткулярного и спиномезенцефалического трактов.

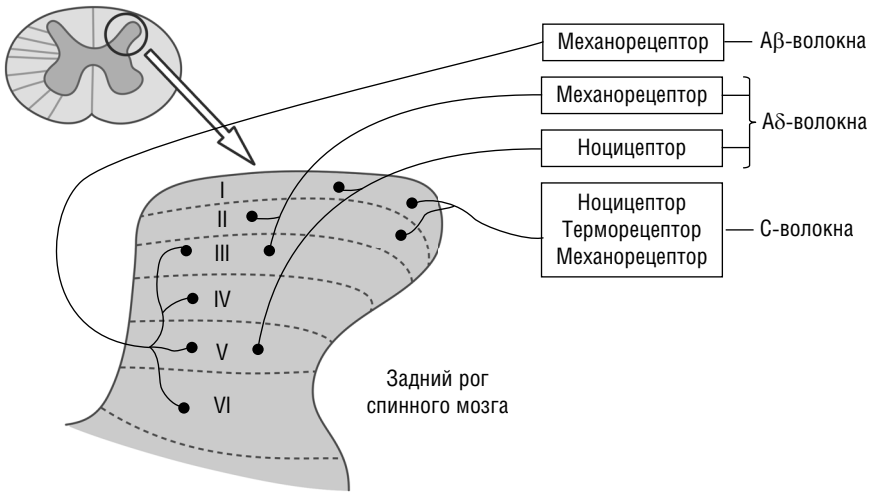


Рис. 2.3. Архитектоника заднего рога спинного мозга

VI пластинка заднего рога содержит большое количество конвергентных нейронов, получающих входы от низкопороговых мышечных афферентных волокон, а также низко- и высокопороговых кожных и висцеральных афферентных волокон.

Центральные окончания С- и Аδ-волокон входят в спинной мозг в составе тракта Лиссауэра (на 80% состоящего из этих волокон). С-волокна заканчиваются преимущественно во II пластине (желатинозная субстанция) ЗРСМ. Аδ-волокна заканчиваются в I пластине ЗРСМ. Окончания первичных афферентных волокон в ЗРСМ передают ноцицептивные стимулы на нейроны второго порядка при помощи ряда нейротрансмиттеров, в том числе глутамата и субстанции Р (см. ниже). Существуют два основных типа нейронов второго порядка:

- ноцицептор-специфические нейроны, которые реагируют исключительно на стимулы, поступающие с Аδ- и С-волокон;
- ШДД-нейроны, реагирующие как на ноцицептивную, так и на не-ноцицептивную стимуляцию.

Имеются интраспинальные пути, связывающие первичные ноцицептивные афференты с моторными нейронами и вегетативными эфферентами. Активация этих проводящих путей сопровождается развитием мышечной ригидности и вегетативными реакциями (вазоконстрикция, тахикардия, выброс гормонов коры надпочечников).

Висцеральные ноцицептивные пути

Вегетативные афферентные нейроны, идущие от висцеральных органов к спинному мозгу и стволу головного мозга, являются висцеральными афферентными компонентами спинальных и черепно-мозговых нервов. Тела этих нейронов, так же как и тела соматических афферентных нейронов, располагаются в ганглиях задних корешков. Висцеральные афферентные нервы пересекают вегетативные ганглии, но не образуют с ними синапсов и входят в спинной мозг или ствол головного мозга вместе с соматическими афферентными волокнами тех же нервов. Как висцеральные, так и соматические афференты образуют рефлекторные связи с преганглионарными вегетативными нейронами ствола и спинного мозга. Таким образом, они связаны с ними функционально, но не являются их анатомическим компонентом.

Висцеральные афференты конвергируют на нейронах ЗРСМ, как и соматические ноцицептивные афференты.

Висцеральная боль возникает в результате появления множественных высокочастотных разрядов висцеральных афферентов, которые в норме выполняют скорее гомеостатические, чем ноцицептивные функции. В частности, висцеральные афференты могут проявлять низкочастотную активность в ответ на умеренную дилатацию полых органов, но отвечать вспышкой высокочастотных разрядов на их резкое и чрезмерное растяжение. Возникшая боль ощущается в дерматомах, соматические нейроны которых проецируются в тех же сегментах спинного мозга.

Особенности иннервации висцеральных органов необходимо учитывать при выборе уровня пункции и катетеризации эпидурального пространства при вмешательствах на тех или иных висцеральных структурах (табл. 2.3).

Например, кожа мошонки иннервируется из сакральных сегментов, в то же время при операциях на яичках необходим верхний сенсорный уровень эпидурального блока не ниже Th_{10} . Это связано с тем, что висцеральные афференты от яичек вместе с симпатическими волокнами входят в спинной мозг на уровне Th_{10} .

При кесаревом сечении для адекватной анестезии верхний уровень блока должен достигать, по крайней мере, среднегрудных сегментов. Это связано с тем, что висцеральная и париетальная брюшина имеют достаточно большую протяженность. Тракции матки вызывают раздражение

Таблица 2.3

Сегментарное распределение висцеральных симпатических нервов

Орган	Сегменты спинного мозга
Голова, шея, верхние конечности	Th ₁₋₅
Сердце	Th ₁₋₅
Легкие	Th ₂₋₄
Пищевод (нижняя часть)	Th ₅₋₆
Желудок	Th ₆₋₁₀
Тонкий кишечник	Th ₉₋₁₀
Толстый кишечник	Th ₉₋₁₀
Печень и желчный пузырь	Th ₇₋₉
Поджелудочная железа и селезенка	Th ₆₋₁₀
Почки и мочеточники	Th ₁₀ -L ₂
Надпочечники	Th ₈ -L ₁
Яички и яичники	Th ₁₀₋₁₁
Мочевой пузырь	Th ₁₁ -L ₂
Предстательная железа	Th ₁₁ -L ₂
Матка	Th ₁₀ -L ₁

брюшины и, как следствие, боль в тех случаях, когда верхний уровень блока недостаточен для того, чтобы блокировать все ноцицептивные волокна, идущие от брюшины.

Передача ноцицептивной информации в пределах спинного мозга

В процессах трансмиссии на уровне ЗРСМ участвует ряд нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и свойственных им рецепторов. Они могут быть разделены на две основные группы:

- возбуждающие трансмиттеры, выделяемые первичными ноцицептивными афферентами или интернейронами спинного мозга;
- тормозные трансмиттеры, высвобождаемые интернейронами спинного мозга или супраспинальными структурами.

Окончания первичных афферентных волокон содержат возбуждающие аминокислоты (аспартат и глутамат), пептиды (субстанция Р, КГСП) и нейротрофический фактор, которые выполняют роль нейро-

трансммиттеров и выделяются из терминалей под воздействием стимулов различной интенсивности. Деполяризация окончаний первичных афферентных волокон приводит к высвобождению глутамата, который активирует постсинаптические ионотропные AMPA-рецепторы.

Аспартат и особенно глутамат являются основными возбуждающими трансмиттерами. Глутамат вызывает быструю кратковременную деполяризацию нейронов второго порядка. Субстанция P и нейрокинин ответственны за отсроченную длительную деполяризацию. Возбуждающие аминокислоты (ВАК) действуют на различные рецепторы, в частности, AMPA и N-метил-D-аспартат (NMDA) (метаботропные глутаматовые рецепторы). Активация AMPA-рецепторов вызывает входение ионов Na^+ в клетку, ее деполяризацию и последующую быструю активацию NMDA-рецепторов.

При этом осуществляется быстрая передача сигнальной информации, связанной с локализацией и интенсивностью ноцицептивной стимуляции. При этой модели «физиологической» боли стимуляция высокой интенсивности вызывает кратковременную локализованную боль, взаимосвязь стимул–ответ между афферентным входом из зоны повреждения и реакцией нейронов задних рогов спинного мозга является предсказуемой и легко воспроизводимой.

Суммация повторных стимулов с C-волокон приводит к прогрессирующему усилению деполяризации постсинаптической мембраны и удалению Mg^{2+} -блока из ионных каналов NMDA-рецепторов. Механизмы данного эффекта включают воздействие глутамата на ионотропные NMDA-рецепторы, метаботропные глутаматовые рецепторы (mGluR), а также воздействие субстанции P на нейрокининовые (NK_1) рецепторы. При этом наблюдается быстрое, прогрессирующее с каждым стимулом увеличение частоты генерации потенциалов действия нейронами ЗПСМ, получившее название феномена «взвинчивания» активности нейронов ЗПСМ (в англоязычной литературе — wind-up).

Долговременная потенциация индуцируется высокочастотной стимуляцией, при этом усиленные ответы нейронов регистрируются и после прекращения действия вызвавшего их стимула. Этот феномен включен в механизмы «болевого памяти» на уровне гиппокампа, а также формирования сенситизации нейронов спинного мозга.

Интенсивная и длительная стимуляция повышает возбудимость нейронов ЗПСМ. При помощи электронейрофизиологических исследований выявили два основных механизма усиления постсинаптических ответов. Это «взвинчивание», обусловленное низкочастотной стимуляцией C-волокон (но не Ad-волокон), и долговременная потенциация,

индуцированная высокочастотной стимуляцией и превосходящая по длительности действие вызвавшего ее стимула.

Повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , обусловленное их усиленным входом через ионные каналы NMDA-рецепторов, а также высвобождением из внутриклеточных депо, активирует ряд внутриклеточных киназных каскадов. Последующие изменения кинетики ионных каналов и/или активности рецепторов, а также образование дополнительных рецепторов в мембранах повышают эффективность симпатической передачи.

Изменения реактивности нейронов ЗРСМ и функциональной проводимости А β -механочувствительных волокон, а также интенсификация нисходящих «облегчающих» влияний способствуют развитию вторичной гипералгезии (то есть снижению болевых порогов за пределами непосредственно травмированных тканей).

Модуляция

Помимо описанных выше возбуждающих механизмов важную роль играет тормозная модуляция на уровне ЗРСМ.

Афферентные стимулы, поступающие в спинной мозг, модулируются тормозными механизмами. Тормозные влияния осуществляются через локальные тормозные интернейроны и нисходящие из супраспинальных структур тормозные пути. ГАМК-эргические и глицинергические интернейроны вовлечены в тоническое торможение ноцицептивного входа. Гибель этих нейронов приводит к возникновению хронической нейропатической боли. В тормозной модуляции ноцицепции участвуют эндогенные опиоиды и норадренергические тормозные пути.

Эндогенная активация тормозных механизмов ограничивает ответы нейронов на стимуляцию с С-волокон. Значимую роль при этом играют нейротрансмиттеры — энкефалины, эндорфины, норадреналин и серотонин. С активацией тормозных механизмов связаны механизмы действия ряда анальгетиков.

Нисходящие модулирующие проводящие пути

Нисходящие нейрональные проводящие пути подавляют перцепцию боли и эфферентные реакции на боль. Кора головного мозга, гипоталамус, таламус и центры ствола мозга (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, синее пятно) посылают нисходящие аксоны в спинной мозг, что позволяет модулировать трансмиссию ноцицептивной информации на уровне ЗРСМ.

Терминалы нисходящих аксонов тормозят высвобождение ноцицептивных нейротрансмиттеров из первичных афферентов, а также ослабляют реакцию нейронов второго порядка на ноцицептивную стимуляцию.

Околотоводопроводное серое вещество является энкефалинергическим ядром ствола, ответственным за морфининдуцированную анальгезию. Нисходящие аксоны из околотоводопроводного серого вещества проецируются в ретикулярную формацию, а затем опускаются в спинной мозг, где образуют аксоны с тормозными ШДД-нейронами и другими нейронами. Аксональные терминалы из ядра шва проецируются в ЗРСМ, где они высвобождают серотонин и норадреналин. Аксоны, нисходящие из синего пятна, модулируют трансмиссию на уровне ЗРСМ за счет высвобождения норадреналина и активации постсинаптических α -адренергических рецепторов. ГАМК-эргические и энкефалинергические интернейроны в ЗРСМ также обеспечивают локальное торможение ноцицепции.

Нисходящие пути участвуют в модуляции передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне за счет пресинаптического действия на первичные афферентные волокна, постсинаптического действия на проекционные нейроны, или же за счет действия на вставочные нейроны задних рогов. В этих процессах участвуют как прямые кортикофугальные (эфферентные), так и опосредованные (через модулирующие структуры типа околотоводопроводного серого вещества) пути от коры головного мозга и гипоталамуса.

Относительный баланс между тормозными и облегчающими влияниями варьирует в зависимости от типа и интенсивности стимула, а также времени, прошедшего с момента травмы. Серотонинергические и норадренергические пути в заднебоковых канатиках участвуют в реализации нисходящих тормозных эффектов, серотонинергические пути задействованы и в облегчающих эффектах.

Таким образом, анальгезия может быть достигнута усилением торможения (опиоиды, антидепрессанты) и/или ограничением активирующей стимуляции (МА, кетамин).

Проведение ноцицептивных стимулов из спинного мозга в супраспинальные структуры

В проведении ноцицептивных стимулов из спинного мозга в супраспинальные структуры участвуют несколько восходящих трактов, в частности, спиноталамический, спиноретикулярный, спиномезенцефалический и спинолимбический. Основным путем передачи ноцицептивной

информации является спиноталамический тракт. Спиноталамический тракт состоит из двух проводящих путей: латерального неоспиноталамического и расположенного медиальнее палеоспиноталамического. Неоспиноталамический тракт проецируется в неоталамус, клетки которого передают ноцицептивные импульсы непосредственно в соматосенсорные зоны коры головного мозга. При этом осуществляется быстрая перцепция (локализация) боли и реакции избегания. Латеральный тракт также обеспечивает дискриминацию боли, ее сенсорные характеристики (пульсирующая, жгучая и т.п.).

Палеоспиноталамический тракт представляет собой медленный полисинаптический тракт, который проецируется в ретикулярную активирующую систему, околоспинальное серое вещество и медиальный таламус. Клетки медиального таламуса отдают проекции в фронтальную и лимбическую зоны коры. Палеоспиноталамический тракт участвует в перцепции длительной острой боли, хронической боли. Кроме того, он обеспечивает восприятие плохо локализованных неприятных ощущений спустя длительное время после первичного повреждения.

Перцепция

Центральное звено ноцицептивной системы

Вся совокупность болевых ощущений, поведенческих реакций и эмоциональной окраски боли формируется при передаче ноцицептивной информации из структур спинного мозга в средний мозг, передний мозг и кору головного мозга по проводящим путям. Спиноталамический путь восходит из первичных афферентных терминалей I и II пластин ЗРСМ в таламус, откуда ноцицептивная информация по таламокортикальным связям передается в соматосенсорные области коры. Спиноталамический путь обеспечивает дискриминационное восприятие болевых ощущений (определение источника боли и типа болевой стимуляции).

Спиноретикулярный и спиномезенцефалический тракты дают проекции в продолговатый мозг и ствол головного мозга, участвуя, таким образом, в формировании гомеостатических и вегетативных реакций в ответ на ноцицептивную стимуляцию. Они же дают проекции в кору головного мозга, принимая участие в формировании эмоционально-аффективного компонента боли.

Спинопарабрахиаальный путь формируется из поверхностных нейронов I пластины ЗРСМ и проецируется в вентромедиальный гипоталамус и центральное ядро миндалевидного тела.

Первичная и вторичная гипералгезия

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, под гипералгезией понимают «избыточную реакцию на умеренную ноцицептивную стимуляцию». Первичная гипералгезия или периферическая сенситизация является отражением активации и сенситизации ноцицептивных А δ -волокон и терминальных окончаний полимодальных С-волокон в травмированных тканях. Основой вторичной гипералгезии или центральной сенситизации является спинальная нейропластичность и облегчение передачи ноцицептивной информации в супраспинальные структуры.

Первичная гипералгезия

Первичная гипералгезия развивается вследствие первичной активации ноцицепторов (трансдукции) в ответ на механическую, термическую или химическую стимуляцию. Периферические медиаторы механического и термического повреждения включают ионы K^+ и H^+ , простагландины (ПГЕ₂), цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α) и так называемые аутокоиды (субстанцию Р, ангиотензин II, брадикинин, гистамин, серотонин).

Под действием медиаторов боли и воспаления ноцицепторы становятся сенситизированными, они деполяризуются спонтанно или под влиянием низкопороговой стимуляции. Ноцицепторные терминалы содержат ряд мембранных рецепторов и ионных каналов, в том числе ванилоидные (TRPV-1) рецепторы, пуринергические рецепторы. TRPV-1-рецепторы инициируют образование потенциалов в периферических терминалах, они же ответственны за трансформацию ноцицептивных стимулов в поток потенциалов действия.

Повышение активности ЦОГ-2 способствует конвертации арахидоновой кислоты, высвобождающейся из мембран поврежденных клеток, в ПГЕ₂, первичный медиатор ноцицепции и инициатор трансдукции. Брадикинин и каллидин связываются с конституциональными G-протеиновыми рецепторами (именуемыми В₂-рецепторами), которые, в свою очередь, активируют фосфолипазы А и С, а также протеинкиназу С. Брадикинин также активирует потенциалозависимые ионные каналы, изменяя ионные потоки K^+ и Na^+ , что приводит к повышению чувствительности термомеханических С-ноцицепторов.

Взаимодействие брадикинина с TRPV-1-рецепторами играет значительную роль в механизмах брадикинининдуцированной гипералгезии. Сенситизированные брадикинином TRPV-1-рецепторы приобретают способность активироваться при более низкой температуре.

В механизмах ранних фаз первичной гипералгезии основное значение имеют медиаторы воспаления, на более поздних стадиях свою роль играют патофизиологические изменения, включающие повреждения нейронов, эффекты эфферентной симпатической потенциации, влияние нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Поздняя фаза ассоциируется с появлением эктопических разрядов и прочими проявлениями нейрональной активности, не зависящей от внешней стимуляции.

Вторичная гипералгезия

Вторичная гипералгезия является формой центральной сенситизации, являющейся следствием повреждения тканей и тканевого воспаления. Ее клиническими проявлениями являются значительное усиление ответов на ноцицептивную и неноцицептивную стимуляцию неповрежденной ткани вокруг зоны повреждения (рис. 2.4). Вторичная гипералгезия играет важную роль в повышении интенсивности боли, обусловленной физической нагрузкой и ограничивающей мобильность пациентов. Кроме того, она является основой трансформации острой боли в хроническую.

Вторичная гипералгезия является отражением активации и прогрессирующей сенситизации ноцицептивных специфических нейронов второго порядка, а также ШДД-нейронов ЗРСМ. Кроме того, в ее формировании играет роль активация нейронов ствола головного мозга и таламуса. Указанные клетки активируются потоками ноцицептивных афферентных стимулов из поврежденных тканей.

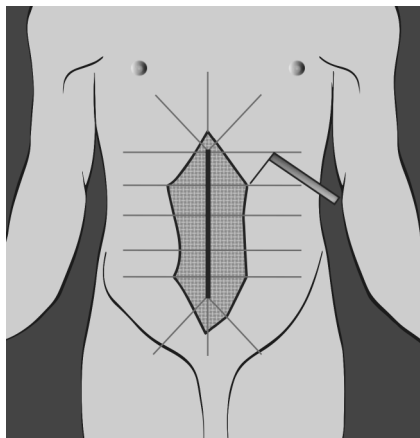


Рис. 2.4. Формирование зоны вторичной гипералгезии вокруг лапаротомного разреза

Описаны две формы вторичной гипералгезии: а) гипералгезия на легкую ноцицептивную стимуляцию (пункционной иглой); б) гипералгезия на легкую неноцицептивную стимуляцию (аллодиния — крайняя степень гиперестезии, при которой легкая тактильная стимуляция воспринимается как болевое воздействие). Механизмы, являющиеся основой сенситизации нейронов ЗРСМ, включают усиленную афферентную стимуляцию, феномен «взвинчивания» и долговременную потенциацию.

Сочетанное воздействие ВАК и нейрокинина на облегчающие ноцицептивные проводящие пути является фармакологическим краеугольным камнем феномена вторичной гипералгезии. Глутамат и аспартат ответственны за быструю синаптическую передачу и быструю деполяризацию нейронов. Глутамат высвобождается всеми первичными афферентами, в то время как субстанция Р обнаружена только в ноцицепторах. ВАК активируют АМРА-рецепторы, которые регулируют входение в клетку ионов K^+ и Na^+ , а также интранейрональный потенциал. Усиленный вход Na^+ в клетку облегчает «запуск» и активацию NMDA-рецепторов. Спинальные и супраспинальные NMDA-рецепторы повышают входение ионов Ca^{2+} внутрь нейронов, что является основой долговременной потенциации. Сенситизация нейронов ЦНС лежит в основе трансформации острой боли в хроническую.

Клиническое значение первичной и вторичной гипералгезии

Контроль трансдукции ноцицепторов и формирования первичной гипералгезии является ключевым моментом снижения интенсивности и продолжительности острой боли. Сенситизация ноцицепторов приводит к снижению болевых порогов, повышению интенсивности болевых ощущений и удлинению сроков реабилитации. Физиологический ответ на трансдукцию (инициацию ноцицепции) может быть ограничен периоперационным назначением неопиоидных анальгетиков (прежде всего, НПВС). Опиоидные анальгетики способны, в определенной степени, препятствовать высвобождению субстанции Р из терминалей первичных афферентов. Однако их анальгетический эффект будет ограниченным в условиях сенситизации ноцицепторов простагландинами, брадикинином и другими медиаторами воспаления.

Центральная сенситизация играет важнейшую роль в механизмах хронизации боли. Формирование хронического болевого синдрома подразумевает развитие пластических изменений в структурах ЦНС, скорость которых увеличивается при условии неадекватной фармакотерапии в раннем послеоперационном периоде. Длительная «бомбардировка» нейронов ЗРСМ ноцицептивными стимулами из поврежденных тканей приводит к прогрессирующему увеличению количества их связей с ШДД-нейронами, а также возрастанию числа NMDA-рецепторов на постсинаптических мембранах. Аксоны ШДД-нейронов проникают в зоны, где находятся клеточные тела ноцицептивных нейронов. Таким образом, расширяются рецептивные поля, которые приобретают способность воспринимать и неносцицептивные стимулы. В результате всех

указанных изменений неноцицептивная афферентная стимуляция (механическая и проприоцептивная) воспринимается как ноцицептивная, что создает условия поддержания сенситизации даже после заживления первичного повреждения тканей.

Знание основ патофизиологии острой боли — залог успеха комплексного лечения и профилактики острого послеоперационного болевого синдрома.

Список литературы

1. Julius D., Basbaum A. Molecular mechanisms of nociception // *Nature*. 2001. Vol. 413. P. 203–210.
2. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Ballantyne J., Fishman S., Addi S. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М. : Медицина, 2004. 141 с.
5. Macintyre P. et al. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 3rd ed. Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2010.
6. Jensen T. Pathophysiology of pain: from theory to clinical evidence // *Eur. J. Pain Suppl*. 2008. Vol. 2. P. 13–17.
7. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 3rd ed. // Schug S., Scott D. (eds). Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2015.