

СТОЯНОВ А.Н.

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Учебное пособие для неврологов,
врачей-интернов, курсантов ФПО, клинических
ординаторов, семейных врачей

Київ
2015

СТОЯНОВ А.Н.

НЕЙРОВЕГЕТОЛОГИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Учебное пособие для неврологов,
врачей-интернов, курсантов ФПО, клинических
ординаторов, семейных врачей

Київ
2015

УДК: 616.8-009.7-085.211

ББК 56.1

Стоянов А.Н. Нейровегетология нейропатической боли
– Учебное пособие. – Киев.: Изд....., 2015. - ... С.

Рецензенты: д.мед.н., профессор Е.Г.Дубенко
д.мед.н., профессор Р.С.Вастьянов

© А.Н.Стоянов, 2015

ВСТУПЛЕНИЕ

В учебном пособии изложены современные представления о нейрофизиологии нейропатической боли (НБ).

В популяции НБ встречается у каждого пятого пациента с хронической болью. НБ подразумевает поражение центральной и/или периферической нервной системы, объединяет множество алгических феноменов, а также участвует в реализации большинства нейровегетативных и других синдромов.

Наиболее часто НБ возникает и сопровождает полиневриты – инфекционные, токсические, дисметаболические, наследственные, компрессионно-ишемические поражения ПНС, нервных стволов, черепных нервов и др.

Известна многокомпонентность НБ, которая подразделяется на спонтанную и вызванную, симпатически поддерживаемую и независимую; первичную и вторичную. Этим и другим характеристикам НБ будет посвящено наше следующее издание.

В настоящем пособии затронуты некоторые морфофункциональные особенности нейровегетологии НБ.

Структурные элементы различных «этажей» реагирования и участия в развитии болевой и противоболевой систем. Уточнены уровни влияния антиноцицептивной системы на перцепцию боли и разновидности реагирования на последнюю.

Подробно описаны проводящие пути ноцицептивной информации и «классические» афферентные системы (лемнисковые и экстралемнисковые проекции). Классификация волокон и вегетативных проводников болевой чувствительности, определяющие закономерности проведения импульса, особенности функционирования периферического нерва.

Нейротрансмиссия болевой и противоболевой систем. Основные аллогенные вещества, нейромедиаторы и нейромодуляторы и их характеристики.

Надеемся, что краткое изложение вышперечисленных актуальных вопросов неврологии, морфологии и нейрофизиологии НБ будет полезным в понимании функционирования болевой и антиболевой систем для широкого круга специалистов, которые постоянно сталкиваются с такого рода алгическими синдромами различных уровней заинтересованности нервной системы и локализации.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1 СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ БОЛЕВОЙ И ПРОТИБОВОЛЕВОЙ СИСТЕМ.....	7
1.1. Лимбическая система.....	7
1.2. Задний продольный пучок.....	8
1.3. Маммилярно-таламический тракт.....	9
1.4. Медиальный пучок переднего мозга.....	10
1.5. Нейронные круги болевой системы.....	11
1.6. Супраспинальные уровни.....	12
1.6.1. Кора мозга.....	12
1.6.2. Таламус.....	13
1.7. Уровни влияния антиноцицептивной системы на перцепцию.....	14
1.7.1. Кора мозга.....	14
1.7.2. Ретикулярная формация.....	14
1.7.3. Ствол мозга.....	14
1.8. Разновидности ноцицептивного реагирования.....	15
ГЛАВА 2 БОЛЕВЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ.....	16
2.1. Лемнисковая восходящая проекция.....	16
2.1.1. Нео-спинно-таламический тракт.....	16
2.1.2. Боковой спинно-таламический тракт.....	16
2.1.3. Передний спинно-таламический тракт.....	17
2.1.4. Спинно-цервикальный тракт.....	18
2.1.5. Дорсо-лемнисковая система.....	18
2.2. Экстралемнисковая восходящая проекция.....	19
ГЛАВА 3 ВОЛОКНА И ПРОВОДНИКИ БОЛЕВОЙ И НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМ.....	21
3.1. Классификация волокон – проводников болевой чувствительности.....	21
3.1.1. Классификация волокон по Эрлангеру-Гассеру.....	21
3.1.2. Классификация волокон по Ллойд-Ханту.....	22
3.2. Особенности функционирования нервного волокна.....	24
ГЛАВА 4. НЕЙРОТРАНСМИССИЯ И НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ БОЛИ.....	27
Список сокращений.....	35
Список литературы.....	36

ГЛАВА 1 СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ БОЛЕВОЙ И ПРОТИВОБОЛЕВОЙ СИСТЕМ

1.1. Лимбическая система (ЛС) - важный стратегический пункт на пути между интероцептивными (гипоталамус) и экстероцептивными (конечный мозг) центрами сенсорики. Включает в себя филогенетически наиболее древние структуры (весь архипалеокортекс) обонятельного мозга и является ключевым регулятором работы ВНС, внутренних органов, мотивационно-эмоционального поведения направленных на поддержание гомеостаза. Сформировалось большое число проводящих путей активно участвующих в реализации болевых феноменов, а также антиноцицептивной системы (АНЦС). Более сложные пути ЛС в виде замкнутых цепей создают условия для длительной реверберации возбуждения по ним, что, по-видимому, необходимо для усиления или регулирования определенного и уже управляемого сигнала на выходе. Активная реакция на первый стимул однотипной серии, с последующим угасанием реакции связана с т.н. нейронами новизны (детекторы внимания). Этот феномен также необходимо рассматривать с позиций сенсорной адаптации.

В ЛС расположено множество участков чувствительных к эндогенным опиатам. Раздражение которых вызывает эмоциональные реакции (известна методика самостимуляции практически с любой точки ЛС (т.н. центров удовольствия), что важно с позиций оценки значимости внешних болевых сигналов и приданию поведению (в т.ч. болевому) мотивации направленного характера [1].

Большинство проводящих путей ЛС, в т.ч. связывающие отдельные ее части где значительный удельный вес имеют вегетативные структуры.

Dorsal longitudinal fasciculus

Tractus mamillo thalamicus,

Medialis forebrain fasciculum,

являются основной составляющей регуляции восприятия боли и ответа на нее.

1.2. Задний продольный пучок Шютца (dorsal longitudinal fasciculus) содержит волокна от ядер гипоталамуса с широкой проекцией в таламус, ретикулярную формацию (РФ) ствол мозга, вегетативные структуры ЦНС, преимущественно вегетативные ядра глазодвигательного, блуждающего, языкоглоточного черепных нервов (ЧН), а также проекции ядер ВНС в составе лицевого нерва. Имеет связи с вестибулярными ядрами (Бехтерева, Дейтерса) идущих к выше и нижележащим структурам, формирует вестибуло-спинальный тракт Левенталя. Передает висцеральные, моторные, сенсорные сигналы между вегетативными центрами надсегментарного и сегментарно-периферического уровней – блуждающий нерв, преганглионарные торако-поясничные симпатические и пояснично-крестцовые парасимпатические нейроны, где и заканчивается.

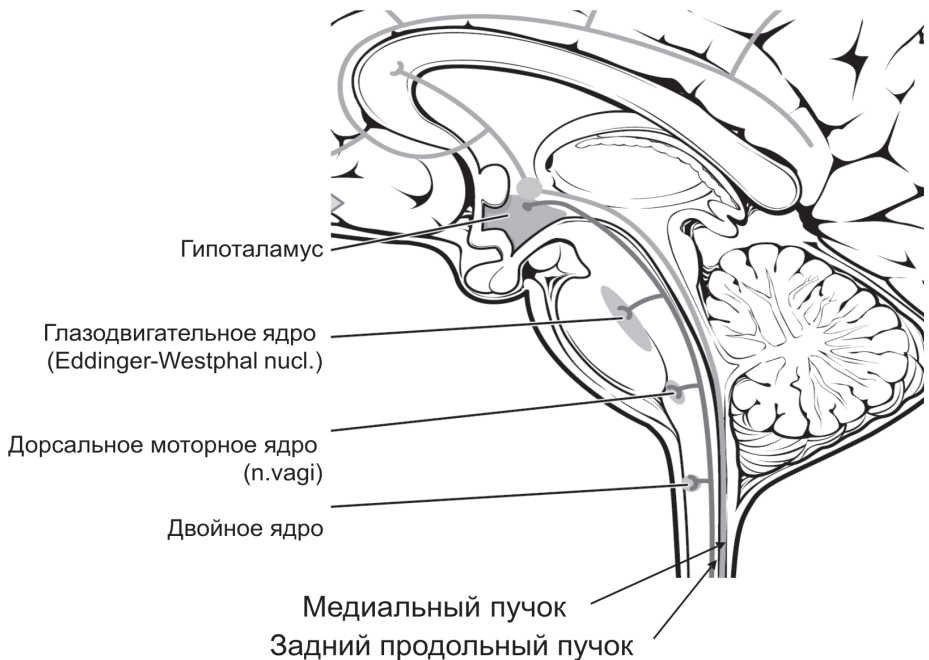


Рис. 1. Схема заднего продольного пучка Шютца

Т.о. осуществляет как восходящие, так и нисходящие влияния на ВНС, ноцицепцию, перцепцию и нисходящий контроль боли [2,3].

1.3. Маммилярно – таламический (сосцевидно-покрышечный - mamillo thalamicus) тракт. Соединяет ядра заднего гипоталамуса с ЛС и другими структурами ЦНС. Его можно рассматривать как фрагмент цепочки взаимосвязанных аппаратов конечного и промежуточного мозга участвующих в вегетативном обеспечении обоняния, пищевого, поискового, оборонительного, полового рефлексов, эмоционально-мотивационной регуляции поведения и в закреплении следов прошлого опыта. Имеются более сложные взаимосвязи в виде, т.н. нейронных кругов. [4].

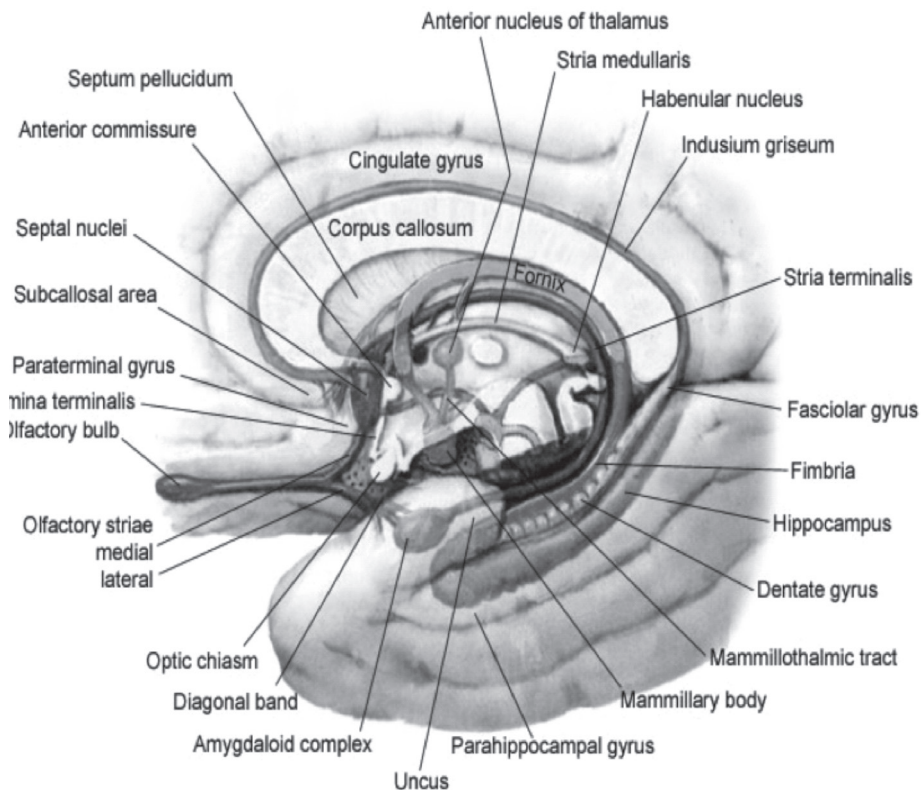


Рис. 1. Схема Маммилярно-таламического тракта.

1.4. Медиальный пучок переднего мозга. Одна из важных систем связей гиппокамповой формации (Guillery, 1956; Nauta, 1958; Cragg, 1961). Связывает структуры среднего и переднего мозга в организации и мотивации с большим арсеналом различных нейротрансмиттеров.

Начинается от ядер прозрачной перегородки, обонятельной луковицы, проходит через боковой базальный передний мозг (нижняя поверхность лобной доли), гипоталамус, связан с РФ ствола и оканчивается в покрывке среднего мозга (септо-мезэнцефалический пучок). Формирует пути с обилием синаптических соединений, в т.ч. дофаминергический мезолимбический путь и входит в структуры нейрональной системы вознаграждения. Участвует в различных реакциях ЦНС на боль, в организации и мотивации с большим арсеналом различных нейротрансмиттеров, в т.ч. АНЦС [5].

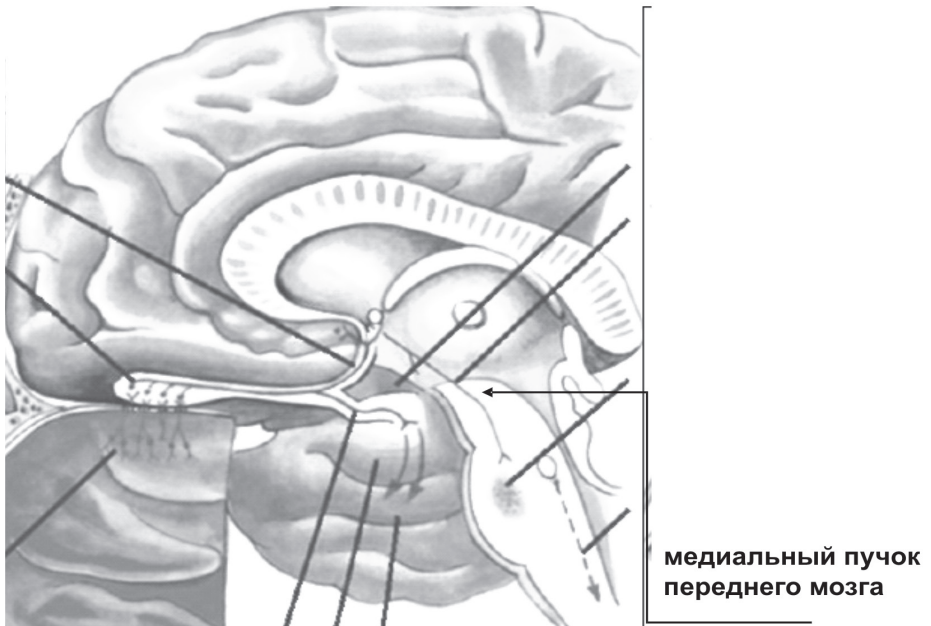


Рис. 1. Схема медиального пучка переднего мозга

Гипоталамус как ведущий центр вегетативной регуляции, при всех видах стимуляции, включая болевую, запускает эндокринные и вегетативные реакции. Паравентрикулярное ядро интегрирует гуморальные и автономные реакции продуцируя гормоны (антидиуретический, кортикотропин-рилизинг-гормон) запускающие ряд гуморальных адаптационно-приспособительных механизмов (высвобождение АКТГ, β -эндорфина). АКТГ, в свою очередь стимулирует надпочечники, усиливающие секрецию кортизола и альдостерона. Симпато-адреналовая система высвобождает КА из периферического нерва и мозгового вещества надпочечников. Повреждение в области поясной зоны (наподобие «префронтальной «лоботомии») приводит к потере афферентного компонента перцепции (осознание, идентификация, восприятие) боли.

Таким образом, ЛС и гипоталамус обеспечивает аффективно-мотивационный аспект перцепции боли [6,7,8].

1.5. Лимбические нейронные круги болевой и антиноцицептивной систем.

Известно, что эмоции это не функция специфических центров мозга (Д.У.Папес, 1937), а совокупность работы ряда взаимосвязанных структур ЛС.

Наличие двусторонних связей и сложных путей между структурами ЛС создает условия для длительного циркулирования возбуждения и сохранение его, что позволяет передавать такое состояние нейронов другим системам.

Составляющие **круга** взаимосвязанных образований описанного **Папесом**: «гиппокамп - сосцевидные тела - передние ядра таламуса - кора поясной извилины - парагиппокампова извилина – гиппокамп» имеют отношение к памяти и процессам обучения, что определяет приспособление, поведение и усовершенствование изменяющейся внешней информации, поступающей, в т.ч. от системы боли и настраивающую АНЦС.

Основные элементы **мезенцефало-лимбического круга** - circuit mesencephalo-limbique **Науга** «миндалевидное тело - гипоталамус - мезенцефальные структуры - миндалевидное тело». Регулируют, в т.ч. связанные с болью или возможностью ее появления оборонительное и

другие формы поведения. Кроме этого, система участвует в организации цикла «сон-бодрствования». Известно, что при НБ возможно засыпание на высоте боли, а также, связанное с ней внезапное пробуждение [9,10].

1.6. Конечные супраспинальные уровни.

1.6.1. Кора мозга - центральный аппарат системы боли и АНЦС. Найвысшая воспринимающая и регулирующая структура ЦНС. Объединяет информацию различного сенсорного входа с обилием взаимосвязей соответствующих корковых представительств. Оценивает биологическую значимость повреждения, дает эмоционально-поведенческую окраску ощущений, контролирует и запускает нейроэндокринную регуляцию приспособительных реакций [12,13].

Независимо от уровня афферентации в ЦНС включает центральные механизмы контроля боли.

Сенсомоторная (соматосенсорная зона S1) коры взаимодействуя с ЛС, таламусом, полосатым телом и другими структурами позволяет осознать болевое ощущение – перцептуальный компонент боли. Вторая сенсомоторная зона - S2 – формирует адекватные защитные реакции на боль.

Чрезмерная длительная болевая импульсация вызывает дезинтеграцию деятельности ЦНС и снижение плотности опиоидных рецепторов в ЦНС, что создает предпосылки к развитию НБ, которая возникает при повреждении нервной системы и дезинтеграции деятельности ЦНС. Формируется патологическая алгическая система - новая патологическая интеграция при наличии генератора в таламусе, который оказывает влияния на соматосенсорную и орбитофронтальную кору – реализующие клинические проявления боли.

При этом, угнетаются ингибирующие механизмы со стороны ЦНС.

Дезадаптация включает в себя проявления коморбидных состояний (нарушение сна, тревога, депрессия), расстройствами ВНС с нарушением функционирования органов и ряда систем (сердечно-сосудистой, респираторной, гастроинтестинальной, урогенитальной, терморегуляции и др.).

Часть проприоцептивных импульсов достигает коры. Большинство участвует в формировании рефлекторных дуг (на уровне ствола, таламуса) обеспечивает обратную связь с эфферентной системой (перцепция).

Кора мозга формирует системную болевую реакцию, в которой участвуют все ее области через активацию РФ, а также мотивацию избавления от болевых ощущений [14].

1.6.2. Таламус конечная собирательная станция болевой информации – агрегат гиперактивных нейронов своих ядер. При длительном существовании такой генератор укрепляет свою организацию нейропластическими изменениями и оказывает патологическое влияния на другие структуры ноцицептивной системы [15].

Вентробазальный комплекс Т (заднелатеральное и заднемедиальное вентральные ядра) связаны с передачей боли и эндокринными реакциями. Мультисистемная конвергенция на него позволяет обрабатывать соматотопическую информацию о локализации боли. В дорзальную группу ядер Т поступает информация по задним столбам (спиноталамический путь) без соматотопической локализации, после чего поступает в ретроинсулярную зону и дополнительные соматосенсорные зоны коры.

Вышеперечисленные комплексы ядер Т участвуют в оценке локализации боли, частичном создании мотивационно-аффективных компонентов.

В медиальных и интраламнарных ядрах Т заканчиваются спиноталамические тракты, а также проецируются все афферентные ноцицептивные пути, что позволяет, наряду с болевой, реагировать на информацию от всех анализаторов внешней (слуховые, зрительные и др.) и внутренней среды (висцеральные). Кроме этого, ядра Т интегрируют протопатическую боль, формируют сложные вегетомоторные высокоинтегрированные защитные реакции в ответ на ноцицепцию, поведенческое, аффективное, дискомфортное восприятие боли [16].

1.7. Уровни влияний АЦНС на перцепцию.

1.7.1. Кора. Как первая ступень АНЦС имеет обратные связи с таламусом, гипоталамусом, РФ, ЛС, вегетативными, нейроэндокринными, двигательными центрами, посредством которых контактирует со спинным мозгом, а затем через эфферентные вегетативные волокна с регулируемыми органами и системами.

Помимо ЛС, совместно с таламусом, гипоталамусом, РФ реализует ответ на боль в виде эмоций, осознанных мотиваций ликвидации и поведения в соответствии с характеристиками боли. Формирует стратегию коррекции повреждения. Активирует механизмы памяти для избегания алгических событий и закрепляет такой опыт [17-20].

1.7.2. РФ - сетчатое образование - важный пункт на афферентном пути спиноретикулярного тракта соматосенсорной системы. Формируется полисистемная конвергенция, характерная для нейронов РФ.

Функция РФ – передача афферентных сигналов;

- аффективно-эмоциональная окраска болевых сигналов.

Является *второй ступенью АНЦС* контролирует деятельность спинальных релейных нейронов и интернейронов связанных с волокнами малого диаметра.

Волокна из разных областей коры (восприятие боли, контроль за передел сенсорной информации исполнителями различных уровней) проецируется на РФ. Т.о. когнитивные процессы влияют на активность ретикулоспинальной системы, в т.ч. на воротный (сегментарный контроль) через кортикоспинальные волокна.

Контроль над аффективным входом в РФ осуществляет ряд ее ядер – «ростровентральный ствол», раздражение которого оказывает обезболивающий эффект с угнетением реагирования нейронов заднего рога спинного мозга на болевые импульсы.

1.7.3. Ствол мозга - *третья ступень АНЦС* и следующая релейная станция перцепции афферентного потока. Ноцицептивная система ствола включает РФ, двигательные, сенсорные ядра ЧН центральное серое вещество. К вегетативным «центрам» ствола относят ряд ЧН (III, VII,

IX,X пар) как специализированные участки РФ (симпатические второго порядка). Тесная связь с гипоталамусом, ЛС, зрительными буграми и др.). Осуществляет рефлекторную деятельность, реализацию поведенческих реакций в т.ч. связанных с ноцицепцией и антиноцицепцией, проводниковую и ассоциативную функцию между всеми заинтересованными структурами этих систем.

При первичной физиологической боли возникает реакция общего типа – активируются нейронные группы ствола, что подготавливает нервную систему к болевому реагированию, что является важным фактором адаптации.

То, в перцепции ноцицептивного потока участвуют усиливающие системы (дублируются на различных уровнях) и ингибирующие механизмы при этом они сопряжены между собой на всех уровнях организации болевого реагирования с масштабным участием вегетативной системы.

1.8. Разновидности ноцицептивного реагирования:

Нейрональная – самая быстрая фаза ноци/антиноцицепции (один нейрон возбуждает или тормозит другие нейроны этого уровня). Нейроны взаимодействуют между нейронами РФ, вегетативных образований, ЛС, коры, которые усиливают/ограничивают поступающий ноцицептивный сигнал. При слабости ингибиторных механизмов – формируется ГПУВ.

Гуморальная – включает себя оральные отделы ствола (центральное серое вещество, гипоталамус), которые реагируют на длительное интенсивное раздражение (длительная латенция, но включается более надежно) обеспечивает выработку специальных полипептидов (эндорфины, энкефалины), продуктов деятельности гипоталамуса и гипофиза (АКТГ, ТТГ).

Деятельность гуморальных факторов определяет активность многих систем от тканей до коры мозга. Эндорфины влияют на мозг, который в свою очередь обеспечивает антиноцицептивный контроль.

ГЛАВА 2. БОЛЕВЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ

Ноцицептивная информация передается по восходящим путям спинного мозга. Известны две «классические» афферентные системы:

2.1. ЛЕМНИСКОВАЯ восходящая проекция.

Лемнисковая система возникла позднее экстралемнисковой и у человека достигла совершенства в проведении точной глубокой и экстероцептивной чувствительности.

Проводит информацию о точной тактильной локализации, дискриминации интенсивности раздражения, вибрации, кинестезии, положении, стереогнозе, массе предмета, дискриминационной и двумерно-пространственной чувствительности.

Тракты:

- а) нео-спинно-таламический
- б) спинно-цервикальный
- в) тонкий пучок (Голля)
- г) клиновидный пучок (Бурдаха)

2.1.1. Нео-спинно-таламический тракт (спинномозговая петля) филогенетически более древний в сравнении с медиальной петлей, вместе с которой формирует лемнисковую чувствительность.

Нео-спинно-таламический тракт проводит соматическую болевую, температурную и тактильную чувствительность и подразделяется на:

2.1.2. Боковой спинно-таламический тракт (tr. spinotamicus lateralis) проводит болевую и температурную чувствительность от ноцицепторов, которые, за исключением наружной части головы и лица (обслуживаемые волокнами тройничного нерва).

Псевдоуниполярные клетки спинномозговых узлов (первый нейрон) по модальности чувствительности дендритов являются ноци- и терморцепторами.

Аксоны первого нейрона направляются к заднему рогу спинного мозга и заканчиваются на телах вторых нейронов (область V пластины по Rexed). Аксоны последних перекрещиваясь с «подъемом» на несколько сегментов

передней серой спайке создают компактный латеральный спинно-таламический путь. Причем спереди тракта располагаются болевые проводники с соблюдением закона эксцентрического расположения длинных проводников Ауэрбаха-Флатау.

Дорзальнее ядра оливы, волокна сближаются с проводниками медиальной петли и совместно с последними направляются через покрывку моста и среднего мозга к вентро-базальным ядрам таламуса с переключением на третий нейрон.

Вышеописанный тракт на уровне ствола мозга тесно контактирует через коллатерали с РФ.

Дальнейшая афферентация осуществляется таламо-кортикальным путем к постцентральной извилине (SI, SII) соматосенсорные зоны конечного мозга.

Тракт проводит «быструю» боль (а также температурную чувствительность), не интерпретирует информацию, однако локально уточняет место болевого раздражения.

В дальнейшем анализ последнего происходит в ассоциированных зонах коры с участием информации от проводников «медленной» боли (экстралемнисковая система).

2.1.3. Передний спинно-таламический тракт (tr. spinotalamicus anterior) «медленнопроводящий» отвечает за дискретную тактильную чувствительность. От специализированных рецепторов отходят афферентные волокна Ad, Ag с небольшой скоростью проведения импульса 8-40 м/с.

Отростки первых нейронов в составе задних корешков входят в спинной мозг и Т образно делятся на восходящую и нисходящую ветви с множеством коллатералей, которые заканчиваются на верхушке заднего рога (клетки студенистого вещества) I-III пластины (по Rexed) – вторые нейроны.

Большая часть аксонов первых нейронов, минуя серое вещество в составе тонкого и клиновидного пучков направляются к стволу мозга. Аксоны вторых нейронов (в студенистом веществе) образуют перекрест, переходя через переднюю белую спайку на несколько сегментов выше входа в задний корешок и направляются в головной мозг в составе боковых канатиков – переднего спинно-таламического тракта и вместе

с волокнами медиальной петли оканчиваются в вентро-базальных ядрах таламуса.

Третьи нейроны образующие таламо-кортикальный тракт в составе лучистого венца оканчиваются в постцентральной извилине и верхней теменной доле (соматосенсорные области SI, SII коры) [25, 26].

2.1.4. Спинно-цервикальный (спинно-шейно-таламический) тракт & латеральный тракт Морина.

Обеспечивает пространственную кожную чувствительность давления, деформации, а также чувства положения. Отличается от всех чувствительных путей наличием четырех нейронов проводящего пути.

Включает в себя медленно адаптирующихся рецепторов кожи и суставных сумок. Существует мнение, что высокопороговые мышечные афференты используют этот тракт. Первый спинномозговой нейрон получает информацию через аксоноподобные дендриты, после чего аксоны вступают в спинной мозг, контактируя с вторым нейроном в области пластины IV (Rexed). Дальнейшая афферентация импульса по одноименной стороне боковых канатиков. В боковом шейном ядре (C1 - CII) от третьего нейрона аксоны совершается перекрест и совместно с вторыми нейронами дорсальных канатиков составляют медиальную петлю. Вентро-базальная область таламуса содержит четвертый нейрон с конечной проекции в соматосенсорной зоне SII.

Важная особенность, что быстропроводящие толстые миелинизированные (100 м/с) волокна спинно-цервикального тракта проводят информацию несколько быстрее, чем медиальные лемнисковые пути.

Можно предполагать, что описанный тракт, дублируя медиальную петлю (но более диффузно) специализируется на доставке информации о точной локализации тактильного раздражения.

2.1.5. Дорсо-лемнисковая система (система петли) & Задние канатики:

Тонкий (Голля), **клиновидный** (Бурдаха) **пучки** (fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus).

Быстропроводящие пути пространственной кожной чувствительности. Первые псевдоуниполярные нейроны спинномозговых

ганглиев соединены дендритами с быстроадаптирующимися кожными и суставными рецепторами. Аксоны в составе задних корешков, отдавая коллатерали в II-IV пластины (Rexed) поднимаются в виде тонкого и клиновидного пучков, достигают соответствующих ядер олив где располагаются вторые нейроны, аксоны которых образуют между олив перекрест (медиальная петля – *decussatio lemniscorum*). За исключением *fibrae arcuatae externae* (к мозжечку), достигают вентро-базального таламуса, где расположены третьи нейроны, с дальнейшей проекцией на верхнюю теменную долю (5,7 поля Brodman) и зону S1 коры мозга.

Известно, что пространственная кожная чувствительность (локализации, дискриминации, двумерно-пространственная чувствительность) проводится вышеописанными путями и уточняют ряд характеристик ноцицептивного потока при повреждении.

2.2. ЭКСТРАЛЕМНИСКОВАЯ восходящая проекция.

Самая древняя система с нейронами ретикулярного типа, наличием большого числа конвергирующих входов, диффузности проекций в ряд структур ЦНС и кору мозга. СПИ низкая, что во многом связано с полисинаптической. С физиологической точки зрения – отвечает за поступления неспецифической сенсорной информации: диффузные нелокализованные болевые, температурные ощущения со слабой оценкой интенсивности, а также ощущений зуда, щекотки.

В зависимости от места окончания афферентов включает в себя тракты:

а) палео-спинно-таламический

б) спинно-ретикулярный

в) спинно-мезенцефалический (рассматривается как составляющее звено предыдущего).

Начало экстралемнисковых путей – афференты болевой, температурной, тактильной чувствительности с высоким порогом возбуждения древних первично-чувствующих рецепторов, которые реагируют на грубое повреждение тканей. Информация передается по проводникам С-типа (безмиелиновые со скоростью проведения импульса 0,4-2,0 м/с) и Ad (5-15 м/с). Центральный отросток тела нейрона, располагающегося в спинномозговом ганглии, в составе заднего корешка входит в спинной мозг где образует полисинаптические контакты со

вторыми нейронами II–III пластинок Рекседа (палео-спинно-ретикулярный тракт) или V пластины (спинно-ретикулярный тракт). Существуют и другие переключения в задних рогах спинного мозга. Затем вторые нейроны поднимаясь в составе переднебоковых канатиков одноименной стороны оканчиваются в ретикулярных ядрах продолговатого мозга и РФ других отделов (спинно-ретикулярный тракт), в интраламинарных ядрах таламуса (палео-спинно-ретикулярный тракт).

Экстралемнисковая система проецируется на кору мозга билатеральной и на все ее области.

Учитывая вышеперечисленные особенности строения экстра-лемнисковой системы можно утверждать, что т.н. протопатическая боль формирует негативную мотивационно-аффективное восприятие боли.

Лемнисковые и экстралемнисковые пути тесно взаимодействуют между собой, и только при этих условиях можно получить полную всестороннюю информацию об имеющихся болевых ощущениях [27-30].

ГЛАВА 3. ВОЛОКНА И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОВОДНИКИ БОЛЕВОЙ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМ

3.1. Нервные волокна, проводники болевой чувствительности.

Известна наиболее полная классификация нервных волокон с описанием высокодифференцированных функций, предложенная в нобелевскими Лауреатами 1944 года Джозефом Эрлангером и Гербертом С. Гассером (1937). Классификация основана на определении типа волокна, функции, его взаимосвязи со степенью миелинизации, средней скорости проведения импульса, среднего диаметра волокна.

3.1.1. Классификация нервных волокон по Эрлангеру-Гассеру [31]

Тип волокон	Функция	средний диаметр мкм	средняя скорость проведения, м/с
Aa	Первичные афференты мышечных веретен, двигательные волокна скелетных мышц	15	100 /70-120/
Ab	Кожные афференты прикосновения и давления	8	50 /30-70/
Ac	Двигательные волокна мышечных веретен	5	20 /15-30/
Ad	Кожные афференты температуры и боли	<3	15 /12-30/
B	Симпатические преганглионарные волокна	3	7 /3-15/
C	Кожные афференты боли. Симпатические постганглионарные волокна (немиелинизированные)	1	1 /0,5-2/

В классификации в полной мере распределены все афференты и вегетативные проводники, участвующие в проведении болевой чувствительности, в процессах подавления боли, рефлекторных реакций связанную с ней.

В последующей классификации, с учетом аналогичных критериев, подробно указано распределение только афферентных проводников с закономерным соотношением убывания диаметра волокна и скорости проведения импульса (СПИ).

3.1.2. Классификация нервных волокон по Ллойд-Ханту [32]

Группа	Функции	средний диаметр мкм	средняя скорость проведения, м/с
1	Первичные афференты мышечных веретен и от сухожильных органов	13	75 /70-120/
2	Кожные механорецепторы	9	55 /25-70/
3	Мышечные сенсоры глубокого давления	3	11 /10-25/
4	Немиелинизированные афференты боли	-	1

В одной из последних классификаций нервных проводников Warwick R., Williams P. (1973) выделены три класса волокон: А, В и С. А-волокна – соматические афферентные и афферентные миелинизированные нервные волокна, В-волокна – миелинизированные преганглионарные вегетативные волокна, С-волокна – немиелинизированные вегетативные и сенсорные волокна [33,34].

В модификации А. Paintal (1973) более подробно учитываются функциональные особенности волокон, их размеры и СПИ. Акцентируется внимание на афферентной, сенсорной функциях, а также при некоторых основных патологических процессах.

Класс А (миелинизированные волокна), *афферентные, сенсорные.*

Группа I. Волокна размером более 20 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульса до 100 м/сек. Волокна этой группы несут импульсы от рецепторов мышц (мышечных веретен, интрафузальных мышечных волокон) и рецепторов сухожилий.

Группа II. Волокна размером от 5 до 15 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульсов от 20 до 90 м/сек. Эти волокна несут импульсы от механорецепторов и вторичных окончаний на мышечных веретенах интрафузальных мышечных волокон.

Группа III. Волокна размером от 1 до 7 мкм в диаметре, со скоростью проведения импульса от 12 до 30 м/сек. Функцией этих волокон является болевая рецепция, а также иннервация волосяных рецепторов и сосудов.

Класс А (миелинизированные волокна), *эфферентные, двигательные.*

Альфа-волокна. Более 17 мкм в диаметре, СПИ от 50 до 100 м/сек. Они иннервируют экстрафузальные поперечнополосатые мышечные волокна, преимущественно стимулируя быстрые сокращения мышц (мышечные волокна 2-го типа) и крайне незначительно – медленные сокращения (мышцы 1-го типа).

Бета-волокна. В отличие от альфа-волокон иннервируют мышечные волокна 1-го типа (медленные и тонические сокращения мышц) и частично интрафузальные волокна мышечного веретена.

Гамма-волокна. Размером 2-10 мкм в диаметре, СПИ 10-45 см/сек, иннервирует только интрафузальные волокна, т. е. мышечное веретено, тем самым участвуя в спинальной саморегуляции мышечного тонуса и движений (кольцевая связь гамма-петли).

Класс В – миелинизированные преганглионарные вегетативные. Это небольшие нервные волокна, около 3 мкм в диаметре, СПИ от 3 до 15 м/сек.

Класс С – немиелинизированные волокна, размерами от 0,2 до 1,5 мкм в диаметре, со СПИ от 0,3 до 1,6 м/сек. Этот класс волокон состоит из постганглионарных вегетативных и эфферентных волокон, преимущественно воспринимающих (проводящих) болевые импульсы

Все перечисленные классификации опираются на основные характеристики нервного волокна определяющие закономерности СПИ по нему [35].

3.2. Особенности функционирования нервного волокна:

СПИ зависит от изменения разности потенциалов действия, что отражается на величине ее амплитуды, и прямо пропорционально диаметру проводника (изменение сопротивления).

Импульс может распространяться в любом направлении. Естественное распространение является ортодромным (афферентное, эфферентное в зависимости от проводника). В тоже время, обратное направление возбуждения – антидромное, которое редко регистрируется в организме, чаще наблюдается в проводниках ВНС, а также легко вызывается в эксперименте [36,37].

Импульсы по каждому проводнику проводятся индивидуально изолировано.

Возбуждение всегда бездекрементное (не затухающее). Оно инициируется деполяризацией мембраны до определенного «критического» уровня, а затем потенциал действия регенеративно возникает в виде перпендикулярно направленного ионного перемещения в слоях мембраны нейрона.

Толщина проводника зависит от диаметра аксона и степени его миелинизации. В процессе роста волокна вытягивается мезаксон - внутренний слой мембраны леммоцита с обращением последнего вокруг осевого цилиндра с оттесненным ядром. Наружные витки обозначаются как неврилема – швановская оболочка с наличием узловых перехватов Ранье в местах границы этой клетки. В ЦНС такая миелинизация осуществляется за счет олигодендроцитов.

Миелинизация – ключевой фактор увеличения СПИ. Это положение имеет большое значение в процессах передачи и характеристиках ощущений болевого импульса (например, наличие быстропроводящих миелинизированных и медленно проводящих немиелинизированных волокон, которые передают различную информацию для обработки в ЦНС.

Основа развития спонтанной боли (стимулзависимой) – активация первичных С-афферентов в виде потенциала действия на мембране с помощью ионного насоса (транспорта Na^+) натриевых каналов.

Существуют два типа таких каналов: чувствительные и нечувствительные к тетродоксину (ТТХ-R). Первый тип расположен на всех нейронах ПНС. Второй – только на специальных ноцицептивных нейронах. Последние медленно активируются и вовлекаются в патологический процесс.

При повреждении нерва, повышается плотность натриевых каналов, что ведет к развитию очагов эктопической активности в нейроне. Интактные нейроны также начинают генерировать эктопические разряды, за счет активации тетродон-нечувствительных натриевых каналов.

Ощущение боли в ответ на неболевое раздражение определяется, как аллодиния и связано с проведением импульсов от низкопороговых механорецепторов по быстропроводящим миелинизированным А β волокнам.

Основными алгическими проводниками от свободных нервных окончаний к нейрональной системе заднего рога являются А-дельта и С-волокна. Образуют дорзальный канатик - тракт (маргинальную зону) Лиссауэра.

А-дельта – проводят «быструю» боль (в зоны I пластины и желатинозной субстанции II и III пластин по Rexed). Безмиелиновые С-волокна проводят «медленную» боль к II и III пластин посредством межнейрональных связей с нейронами I и IV пластин и на α -моторные нейроны переднего рога.

Стимулзависимая боль может быть симпатически обусловленной. При этом на мембранах поврежденных и не поврежденных С-волокон появляются α -адренорецепторы, которых в норме нет. Последние чувствительны к циркулирующим катехоламинам, выделяющиеся из терминалей постганглионарных симпатических проводников.

Помимо этого, симпатические волокна прорастают в узел заднего корешка, «оплетают» тела нейронов, т.о. активация симпатических терминалей повышает активность чувствительных волокон.

С поражением немиелинизированных С- и тонких А-дельта типа волокон связано развитие алгических полинейропатий и ассоциация с острой, жгучей, колющей болью.

Нарушение вибрационной чувствительности, парестезии, двигательные расстройства преимущественно связаны с поражением толстых миелинизированных волокон.

В плане морфологии вегетативной системы, известно, что преганглионарные симпатические проводники преимущественно относятся к тонким миелинизированным В-волокнам. Однако, некоторые аксоны относятся к немиелинизированным С-волокнам, которые покидают спинной мозг в составе передних корешков и белых соединительных ветвей и оканчиваются в паравертебральных ганглиях (ПСС). От них отходят тонкие немиелинизированные постганглионарные аксоны С-типа, которые направляются к органам в составе серых соединительных ветвей.

Различия между белыми и серыми волокнами зависят от относительного количества миелинизированных аксонов.

ГЛАВА 4. НЕЙРОТРАНСМИССИЯ, НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ (НТ) БОЛИ И ПРОТИВОБОЛЕВОЙ СИСТЕМЫ

Нейротрансмиссия определяется как передача нервного импульса от одного нейрона к другому через синапс путем выделения медиатора в синаптическую щель, вызывающего ответную реакцию в другом нейроне.

Рецепторы НТ, реагирующие на медиаторы - трансмембранные протеины, расположенные на постсинаптической поверхности клетки мишени. Выделяют:

Ионотропные рецепторы - формируют канал для прохода ионов, когда они связывают трансмисмиттер.

Метаботропные рецепторы - взаимодействуют с системами вторичного мессенджера.

Трансмиссия в электрических синапсах стереотипна и практически мгновенна.

Химическая (специализированная форма секреции) – довольно сложная, включает медленное и быстрое высвобождение НТ, количество которых в настоящее время насчитывает около 100. Имеет значение длительность высвобождения и объем НТ. Помимо этого клетка-мишень располагается на расстоянии, что обуславливает т.н. синаптическую задержку.

Действительный НТ должен синтезироваться нейроном в достаточном количестве, концентрироваться в нервных окончаниях и при возбуждении нейронов, легко удаляться от мишени.

Нейротрансмисмиттеры делятся на:

Нейромедиаторы – прямая передача импульса (определяют функциональное состояние постсинаптической клетки). Главные аминокислоты (глутамат, аспарат) АХ (открывает быстрые Na каналы)

Нейромодуляторы модифицируют эффекты нейромедиаторов (могут образовываться и глией). Эффекты более сложные (белковые рецепторы медленные).

Нейромодуляторы – являясь НТ опосредуют свой эффект не через ионы, а через метаботропные рецепторы - нейростероиды.

Различают возбуждающие, ингибирующие, тормозящие НТ

По химической структуре НТ могут быть: аминокислотами, аминами, нейропептидами, стероидами, нуклеозидами и нуклеотидами.

НТ связываются со своими специфическими рецепторами проходя через синаптическое пространство. Синаптическая щель имеет ширину 10-50 нм (не у млекопитающих встречаются около 2 нм - электрические синапсы)

В одном синапсе могут быть индифицированы несколько медиаторов (напр. один расширяет сосуды, другой – стимулирует эффекторные клетки, что позволяет более точно управлять работой подчиненных клеток.

Внутри клетки поступает только сигнал, т.к. нет необходимости проникновения НТ ч/з мембрану.

Рецепторы НТ – регуляторные субъединицы быстрых ионных каналов (Na^+ или Cl^-).

Важный класс нейромодуляторов - моноамины: катехоламины (КА) и индолилалкиламины. КА синтезируются из аминокислоты тирозина. Обеспечивают функционирование симпато-адреналовой системы.

ДОФАМИН (ДА) – постганглионарный симпатический НТ. Один из химических факторов внутреннего подкрепления, важная часть «системы поощрения» мозга. Вызывает чувство удовлетворения. Синтезируется из тирозина. Освобождается в основном в синапсах базальных ядер. Существует пять типов метаботропных ДА рецепторов. представлены в черной субстанции и вентральной тегментальной области; ДА клетки имеют проекции в подкорковые узлы, гипоталамус, и лимбическую систему. ДА — тормозной модулятор, снижающий эффекты возбуждающего медиатора ацетилхолина, который при паркинсонизме проявляет избыточную активность, тормозит его выделение. Регулятор произвольного движения, мышления и планирования. Однако эффекты ДА намного сложнее. Он способствует как повышенному настроению и эмоциональному удовлетворению, так и нестандартной активности мозга (в том числе, вероятно, и творческой), роль в системе поощрений. При шизофрении – отводится большое значение действию дофамина (большинство эффективных лекарств (нейролептики) блокируют рецепторы ДА).

НОРАДРЕНАЛИН (НА) — Важнейший «медиатор бодрствования». НА проекции участвуют в восходящей ретикулярной активирующей системе. Количество НА нейронов – несколько тысяч с широким полем иннервации в ЦНС. Нейротрансмиттер нисходящих проводящих путей симпатических нервов. Создается путем введения гидроксильной группы в углеродную цепь дофамина. Накапливается в нейронах голубого пятна, которое имеет распространенные проекции в коре головного мозга, мозжечке и спинном мозге. НА вызывает накопление в клетке ионов Ca^{2+} (через α_1 -адренорецепторы) и цАМФ (через β -адренорецепторы). Активируется ретикулярная формация. Стимулирует память, целесообразное поведение, эмоции и мышление. Выделяется в синапс при эмоциях (при гневe, ярости), снижает депрессию, тоску. Высокая концентрация α_2 рецепторов в задних рогах спинного мозга. Введение НА в спинной мозг угнетает активность ноцицепторов задних рогов – снижает реакцию на повреждение (вероятно за счет α_2 рецепции). α_2 -агонист – клофелин при введении в спинной мозг угнетает реакцию ноцицепторов в задних рогах (аналгезия).

Третий КА — АДРЕНАЛИН. Возбуждающий НТ, роль в синаптической передаче до конца не ясна. Освобождается из мозгового вещества надпочечников, где превращается в адреналин путем метилирования. Реализует реакцию типа «бей или беги». Секреция резко повышается при болевых феноменах, стрессе, ситуациях опасности, тревоге, страхе, травмах, ожогах, шоковых состояниях. Адреналин можно расценивать как гормон, т.к. не участвует напрямую в проведении импульса. Поступая в кровь, вызывает серию реакций.

Адреналин и НА тесно связаны между собой и синтезируется из последнего.

КА важны при стрессе, активируют процессы распада и выработки энергии, вызывают освобождение других гормонов стресса, особенно глюкокортикостероидов, стимулируют основные физиологические системы – устойчивость организма.

Однако те же КА через α_2 -адренорецепторы снижают концентрации ионов Ca^{2+} и цАМФ, что приводит к уменьшению выделения НА и других

НТ. Эта отрицательная обратная связь предупреждает перевозбуждение, снижает тонус головного мозга. Один и тот же НТ — НА через разные рецепторы может давать противоположные эффекты.

СЕРОТОНИН — индолалкиламин, обнаружен в стволе головного мозга (ростровентральный участок продолговатого мозга) и энтерохромаффинных клетках кишечника. Существует 14 рецепторов чувствительных к серотонину. Нисходящий НТ АНЦС. Аналогичен эффекту ацетилхолина. Ликвидирует боль при сигналах в спинной мозг. Серотонин снижает агрессивность, страх, депрессию, стимулирует пищевое поведение, сон и впадение в зимнюю спячку, увеличивает пищевые и снижает болевые условные рефлексы, способствует обучению.

ГИСТАМИН существует около 100 000 гистаминергических нейронов в мозге, которые располагаются в задней области гипоталамуса и имеют распространенные проекции. Установлено три типа рецепторов, все метаботропные. Центральные гистаминергические нейроны контролируют аппетит и регулируют секрецию гормонов гипофиза. На периферии, гистамин известен как гормон, для воспалительной реакции, и в активности внешнесекреторных желез, например, в секреции желудочно-кишечного тракта.

АЦЕТИЛХОЛИН – важнейший НТ для постганглионарных парасимпатических нервов (воздействие на мускариновые рецепторы), симпатических и парасимпатических преганглионарных нервов (воздействие на никотиновые рецепторы), преганглионарных автономных нейронов, иннервирующих мозговое вещество надпочечников, моторные пластинки скелетных мышц и является важнейшим медиатором ЦНС, который представлен в сером веществе полушарий, базальных ганглиях, таламусе, передних рогах боковых желудочков, вегетативных центрах.

Нейротрансмиссия в автономных ганглиях опосредуется через никотиновые холинергические рецепторы. Терминология - никотиновые и мускариновые связана с названием лигандов активирующих эти рецепторы.

КИНИНЫ – высокоактивные пептиды относятся к калликреин-кининовой системе важному адаптационно-защитному (регуляторному) звену организма. Кинины крови и межтканевой жидкости играют роль в регуляции всех жизненно важных физиологических и биологических процессов (адаптация, рецепция, морфологическое преобразование клетки).

БРАДИКИНИН - основной кинин крови, регулятор водного и электролитного баланса, сокращения гладкой мускулатуры, вазодилатации.

Медиатор воспаления в т.ч. аллергии: усиливает сосудистую проницаемость, активность нейтрофилов, способствует дегрануляции тучных клеток с выделением гистамина, освобождает интерлейкины, способствует репарации, обладает инсулиноподобным действием (стимулирует захват глюкозы тканями, изменяет состояние ГЭБ). Обладает прямым и непрямым возбуждающим действием на окончания чувствительных волокон – активация мембранных белков, а также стимулирует синтез медиаторов воспаления в клетках, что в конечном счете приводит к изменению проницаемости ионных каналов мембран и генерации нервных импульсов [40].

ЛЕЙКОТРИЕНЫ - производные арахидоновой кислоты. Вместе с гистамином медиатор ранней фазы аллергии. Гистамин вызывает быстрый ответ, лейкотриены – отсроченный (хемотаксис, экссудация плазмы) [41].

НЕЙРОПЕПТИДЫ. Образуются нейронами мозга. В отличие от типичных НТ существуют в организме длительно, тем самым достигают удаленных синапсов. На одну и ту же клетку-мишень может действовать несколько НТ, а один и тот же нейропептид – сразу на несколько мишеней. Благодаря этому создаются соответствующие «функциональные состояния» нервной системы. Каждое из них может переходить в другое, составляя биологический смысл существования такого количества НТ.

Все нейропептиды, в т.ч. НТ подразделяются на 18 семейств (по несколько десятков в каждом. В качестве нейромодуляторов оказывают нейротропное или психотропное действие.

Интенсивность боли во многом зависит от выработки полипептидных транмиттеров (эндорфины, энкефалины); продуктов деятельности гипоталамуса, гипофиза (АКТГ, ТТГ и др.) [8].

Эндорфины контролируемые АНЦС → психофизиологические эффекты (гедония- наслаждение, привязанность, тоска по удовольствиям). При патологической боли эти функции страдают в последнюю очередь. Вызывает более глубокие изменения психики АНЦС – формируя многие болезни.

Практически все нейропептидные опиоиды оказывают морфиноподобное действие (обезболивание, регуляция эмоций, моторной активности и др.). Представители других семейств обеспечивают иные эффекты, но в большинстве в той или иной мере влияют на АНЦС.

Нейропептиды диффузной нейроэндокринной системы (ДЭС), клетки которой имеют сходство с пептидергическими нейронами (сомататин, субстанция Р, эндорфины и др.) содержатся в нейронах тучных клеток, секреторных кардиомиоцитах и клетках ДЭС. Последняя образована апудоцитами (APUD-клетками) секретирующими клетками.

Нейроны ЦНС и ВНС - важные источники гормонов и нейропептидов.

L-ГЛУТАМАТ распространенная аминокислота. По меньшей мере, половина всех синапсов в мозге - глутаминергические, и большая их часть - возбуждающие. Установлено пять типов возбуждающих глутаматных рецепторов. Пять типов ионотропных возбуждающих рецепторов. NMDA рецепторы глутамата (N-метил-D-аспартат) играют ключевую роль в обучении и памяти. Другие глутаматные рецепторы - метаботропные, и опосредуют модулирующее синаптическое действие. При повреждении мозга – выброс глутамата обеспечивает активность рецепторов – эксайтотоксичность.

ГАМК - γ-амино-бутировая кислота (гамма-аминомасляная кислота). Главный (ингибиторный) медиатор мозга. Тормозной НТ в синапсах вегетативных ганглиев. Образуется из НТ глутамата (связь с субъединицами хлорных каналов – быстрое открытие и вход хлора в клетку).

ГЛИЦИН в спинном мозге - спутник холинергических нейронов. синтезируется из серина. Основной ингибирующий нейротрансмиттер в спинном мозге и сетчатке.

Субстанция Р концентрируется в гипоталамусе, поддерживает болевую стимуляцию, вызывает дегрануляцию тучных клеток с высвобождением серотонина. Воздействует на эндотелий высвобождая кинины и оксид азота.

Повреждение нерва → **субстанция Р** находящаяся вместе с глутаматом в центральных терминалях первичных афферентов взаимодействует с нейрокинин-1рецепторами (NK-1) постсинаптической мембраны → повышение концентрации в/клеточного Ca и активация MNDA рецепторов.

Ca в клетке активирует факторы выработки NO – проноцицептивное значение. Его синтез повышается, особенно в нейронах задних рогов. Интенсивность продукции NO определяется уровнем активности глутамата – основного медиатора боли. NO выступает в роли мультипликатора глутаматергического сигнала, облегчая афферентацию, способствует обострению и хронизации боли.

Эти положения подтверждаются: ингибиторы NO-синтазы и анатагонисты глутаматных рецепторов → Снижение боли, метаболических и вегетативных расстройств.

Развитие НБ связано не только с активацией первичных ноцицепторов но и с нарушением процессов центрального торможения. Выброс тормозных медиаторов (опиоиды, ГАМК, НА, серотонин, дофамин, соматостатин) угнетает выброс возбуждающих медиаторов [42].

АТФ - пуриновый нуклеотид. Универсальный источник энергии в клетке, а также - НТ. Изменились представления (принцип Дейла) на вегетативную регуляцию, когда один нейрон может вырабатывать, накапливать и выделять только один нейромедиатор. Например, считалось, что симпатические нейроны выделяют только НА, а парасимпатические — только ацетилхолин. Концепция котрансмиссии нейромедиаторов сформулирована в 1980-х годах.

В настоящее время пуринергическую нейротрасмиссию не считают сугубо нейромедиаторной, а рассматривают её как общую систему передачи сигналов между клетками тканей. [24].

Удаление трансммиттеров.

Энзимная деградация. В основном дегидролизует НТ (ацетилхолинэстераза), при этом одна молекула НТ связывается онократно с рецептором. Не все энзим располагаются в синапсах (КОМТ, MAO).

Специфическое поглощение. НТ перемещается в пресинаптический нейрон транспортным механизмом, используется для нового синтеза НТ.

Диффузия – удаление путем диффузии.

АЛЛОГЕННЫЕ вещества (медиаторы боли):

ТКАНЕВЫЕ – выделяются из поврежденных клеток, развитию воспаления в тканях (амины - гистамин, серотонин; пептиды - субстанция P, ассоциированный с геном кальцитонина; простогландины и лейкотриены; ацетилхолин, НА, адреналин; аминокислоты – глутамат; капсаицин, ионы H^+ K^+ ; лейкотриены; нейтрофины и цитокины; свободные радикалы; АТФ).

ПЛАЗМЕННЫЕ – из эндотелия (кинины - брадикинин, калидин).

Повышают чувствительность (сенситизацию) ноцицепторов → периферическая сенситизация

Максимальная сенситизация возникает при инстиляции «коктейля» основных медиаторов боли при воспалении, особенно в условиях низкой рН (менее 6,1).

Ноцицептивная информация с участием НТ и нейромодуляторов, передается, в основном спиноталамическим, спиноретикулярным, а также спиномезенцефалическим трактами в таламус, а затем через лучистый венец в постцентральную извилину, поля SI-III или поля 1-3 (по Бродману).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНЦС – антиноцицептивная система

ВНС – вегетативная нервная система

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГПУВ – генератор патологически усиленного возбуждения

ДА – дофамин

ДЭС - диффузная нейроэндокринная система

КА - катехоламин

ЛС – лимбическая система

НА - норадреналин

НБ – нейропатическая боль

НТ – нейротрансмиттер

СПИ – скорость проведения импульса

РФ – ретикулярная формация

ЧН – черепной нерв

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.anypsy.ru/glossary/limbicheskaya-sistema>.
2. *Kiernan JA. Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint*, 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins.,2005.
3. http://www.sylvius.com/index/d/dorsal_longitudinal_fasciculus.html
4. *Пейнец Дж. (Papez D.)* Висцеральный мозг, его строение и связи. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М. – 1962 –С. 520-532.
5. *Н. А. Циркин, В.М.Цапок.* Нормальная физиология. – М.: Издательство «МИА». 2007 – 345 с.
6. *The Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects — Part II: Neuropathology of the Human Hypothalamus and Adjacent Brain Structures/ Swaab D. S. (ed.)*.— Elsevier, 2004.— 597p.— (Handbook of Clinical Neurology, V. 80).
7. *Donkelaar H. J. Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders.* — Springer, 2011. — P.604. — 860.
8. *Иваничев Г.А.* Боль как интегративная функция организма. Рецепция и перцепция ноцицептивного потока // Альтернативная медицина. - 2006. - №2. - С.4-7.
9. *Papez JW.* A proposed mechanism of emotion. 1937. // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995 Winter;7(1):103-12.
10. *Lima D.R.* History of Medicine, 2004. - Medsi, RJ. – 123 p.
11. *Данилов А. Б., Давыдов О. С.* Нейропатическая боль. М.: Боргес. 2007.- 75 с.
12. *Dostrovsky J. O.*Role of thalamus in pain // Prog Brain. Res. 2000. Vol. 129. P. 245–257.
13. *Павленко А.Ю.,* Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи / А.Ю.Павленко, А.А.Хижняк // Журн. медицина неотложных состояний №2, 2006. – С. 45-50.
14. *Игнатов Ю.Д.* Средства и методы неопиатной анальгезии с позиции концепции об адренергической регуляции болевой чувствительности / *Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А.* // Анестезиология и реаниматология.- 1991.- №3. - С.65-68.

15. *Самосюк И.З., Самосюк Н.И.* Основные принципы и методы применения физических факторов для лечения болевых синдромов у постинсультных пациентов. Практична ангиологія, 2008. - № 5(16). – С. 61–65.
16. <http://anesthesiology.com.ua/p=107>
17. *Анатомия ЦНС: учебное пособие / А.Е. Хомутов, С.Н Кульба.* - Изд. 5 - е. - Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 315 с.
18. *Шиффман Х.Р.* Ощущение и восприятие. 5-е изд. - СПб.: Питер, 2003. - 928 с.
19. *Anand KS, Stevens BJ Ferrante FM* Principles of opioid pharmacotherapy: practical implications of basic mechanisms. Journal of pain and symptom management -1996;11(5):265-273.
20. *Rivest C.; Katz J N.; Ferrante FM* Effects of epidural steroid injection on pain due to lumbar spinal stenosis or herniated disks: a prospective study. Arthritis care and research: the official journal of the Arthritis Health Professions Association 1998; 11 (4): 291-197.
21. *Burnstock G., Verkhaty A.* Purinergic Signalling and the Nervous System.- Dordrecht: Springer Scient & Business Media, 2012. – XVII – 750 p.
22. *Burnstock G., Campbell G.* Inhibition of the smooth muscle on the Taenia Coli // Nature. – 1963. – Vol. 200. – P/ 581-582.
23. *Burnstock G.* Purinergic nerves // Pharmacological reviews. — 1972. — Vol. 24. — № 3. — P. 509–581. — PMID 4404211.
24. *Praetorius HA, Leipziger* Intrarenal purinergic signaling in the control of renal tubular transport //J Annu Rev Physiol. 2010; 72:377-93.
25. *Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д.* Центральные механизмы боли. - Л.: Наука, 1976. - 191 с.
26. *Кареліна Т. І.* Неврологія: підручник / *Т.І. Кареліна, Н.М. Касевич;* за ред. Н.В. Литвиненко. – К. : Медицина , 2014. – 287 с.
27. Неврологія: нац. підручник / *І.А.Григорова, Л.І.Соколова, Р.Д.Герсимчук та ін.:* за ред. *І.А.Григорової, Л.І.Соколової.* – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 640 с.
28. *Гайворонский И.В.* и др. Анатомия и физиология человека 6-е изд., перераб. и доп. - М.: 2011. - 496 с.

29. *Смирнов В.М., Будылина С.М.* Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Издат. центр «Академия», 2003. — 304 с.
30. *Батуев А.С.* Глава 2. Сенсорная функция мозга. #1. Общие принципы конструкции сенсорных систем // Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. — 3. — СПб.: Питер, 2010. — 317 с.
31. *Gasser H.S. Grundfest H.* Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A-fibers, Amer. J. Physiol., 1939, 127.
- Lloyd D.P.C., Chang H.T.* Afferent fibers in muscle nerves, J. Neurophysiol., 1948 11, 199.
32. *Williams P.L., Warwick R.* Functional Neuroanatomy of Man.-Philadelphia, 1975. 996p.
33. *Warwick R., Williams R. L.* Grey Anatomy. Edinburg: Longman, 1973. - 1032 p.
34. <http://www.doctor.v.ru/med>
35. *Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Олексюк-Нехамес А.Г.* Експериментально-клінічні, електрофізіологічні феномени та лікування алкобольної полінейропатії // Укр. мед. альманах. — 2011, том. 14. - №2. — С. 69-71.
36. *Стоянов О.М., Сон А.С., Скоробреха В.З.* До терапії алкобольних полінейропатій / Укр. журн. боли (УЖБ) - №3. — С 99-100.
37. *Кулинский В.И.* Передача и трансдукция гормонального сигнала в разные части клетки // Соросовский Образовательный Журнал. — 1997. - №8. — С. 14-19.
38. *Тарасова О.С., Родионов И.М.* Множественность медиаторов в симпатических нервах и регуляция артериального давления // Биология и мед. наука — с. 10-18.
39. *Яровая Г. А.* Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 1. С. 20-42.
40. *Голубев Л. А., Бабак С. Л., Григорьянц Г. А.* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы // Южно-Российский медицинский журнал. — 2001. — № 1-2.

41. *Балашова Т.В., Андреева Н.А.* Современные представления о патогенезе боли // Тихоокеанский медицинский журнал. №3. – 2012. – С.13-16.
42. *Купер Дж.Р., Блум Ф.Э., Рот Р.Х.* Биохимическая основа нейрофармакологии. – 8-е изд., 2002. – Oxford University Press, Нью-Йорк. – 468 с.
43. *Kupfermann I.* Functional studies of cotransmission // *Physiol. Rev.* 1991. - V.71. -P.683-732.
44. *Кольман Я., Рем К.* Наглядная биохимия. – М.: Мир., 2000. – 469 с.
45. *Katzung, B.G.* Basic and Clinical Pharmacology (9th ed.). McGraw-Hill Medical. – 2003. – 454.
46. *Харкевич Д.А.* Фармакология. ГэотарМед, 2008 - 113 с.
47. *Hasselmo M.E.* Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior // *Behav Brain Res.* 1995; 67: 1: 1-27.
48. *Carvalho F.A, Mesquita R., Martins-Silva J., Saldanha C.* Acetylcholine and choline effects on erythrocyte nitrite and nitrate levels // *J Appl Toxicol.* 2004; 24: 6: 419-427.
49. *Пройдак А.* Коррекция холинергической недостаточности как направление нейропротекторной терапии у пациентов, перенесших мозговой инсульт/ А.Пройдак //Здоровья Украины Тематичний номер. - 2012. - С. 32-33.

Навчально-наукове видання

СТОЯНОВ Олександр Миколайович – д.мед.н., професор

**НЕЙРОВЕГЕТОЛОГІЯ
НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ**

Учбовий посібник для неврологів, лікарів-інтернів,
курсантів ФПО, клінічних ординаторів,
сімейних лікарів



Ксефокам

лорноксикам



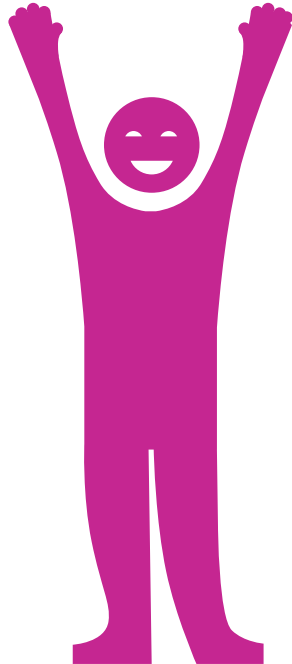
Купирование боли в поясничной области



Купирование боли в суставах



Купирование послеоперационной боли



Быстрое управление болью¹⁻³

1. Moller PL, Norhoft SE, Clin Drug Invest 2008;28:757-66.
2. Hitztenberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. Postgrad Med J 1990;66 Suppl 4:S22-7.
3. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. Clin Drug Investig 2008;28:345-51.

Действующее вещество. Лорноксикам. **Лекарственная форма.** Ксефокам: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций: 5 флаконов по 8 мг лорноксикама; таблетки: 10 таблеток по 4 мг и 8 мг лорноксикама, Ксефокам ралид: 6 таблеток по 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противовоспалительные препараты. Код АТС M01A C05. **Показания.** Ксефокам флаконы 8 мг — лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома, Ксефокам ралид: 8 мг — кратковременное лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома. Ксефокам таблетки 4 мг, 8 мг — лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома. Симптоматическое лечение боли и воспаления при воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваниях. **Фармакологические свойства.** Лорноксикам является нестероидным противовоспалительным средством с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами и относится к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама частично основан на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы). Ингибирование циклооксигеназы не вызывает увеличения образования лейкотриенов. Анальгетический эффект не связан с наркотическим действием. Препарат Ксефокам не вызывает опиатоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не приводит к лекарственной зависимости. **Побочные реакции.** Боль в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, запор, диспепсия, мелена, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона; нарушение функции печени; головокружение, сонливость, головная боль; аллергические реакции (например, одышка, кожные высыпания, тахикардия). **Категория отпуска.** По рецепту. **Рс. МЗ Украины:** №UA/2593/03/01 от 16.05.2012, UA/2593/02/01 от 18.11.2009, UA/10245/01/01, UA/10245/01/02 от 18.11.2009. **Производитель:** «Никмед Австрия ГмбХ», Австрия. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.** **Информация для медицинских и фармацевтических работников,** для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Боль уходит в ноль!

