

Вышлова И.А., Карпов С.М., Стародубцев А.И.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия
Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома

Рассматриваются механизмы формирования хронической боли в нижней части спины. Отмечено участие в развитии болевого синдрома трех патофизиологических механизмов: ноцицептивного, нейрогенного (невропатического) и психогенного. Показана роль клеточных и молекулярных изменений в заднем роге спинного мозга, соматосенсорном и дизрегуляционном механизме невропатической боли. Важную роль в формировании боли играют иммунологические процессы, в том числе нейрогуморальные (серотонинергические), гормональные (половые гормоны, специфические белки). Обобщение и изучение данных механизмов находит отражение в подходах к терапии болевых синдромов и, следовательно, требует анализа и дальнейшего исследования.

Ключевые слова: ноцицептивная, невропатическая, психогенная боль; иммунологические механизмы.

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова; irisha2801@yandex.ru

Для ссылки: Вышлова ИА, Карпов СМ, Стародубцев АИ. Нейроиммунологические механизмы формирования хронического болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):113–116.

Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome

Vyshlova I.A., Karpov S.M., Starodubtsev A.I.

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol Russia

310, Mir Street, Stavropol 355017

The article considers the mechanisms of chronic low back pain. Three pathophysiological mechanisms: nociceptive, neurogenic (neuropathic), and psychogenic are noted to be involved in the development of pain syndrome. The role of cellular and molecular changes in the posterior horn and in the somatosensory dysregulated mechanism of neuropathic pain is shown. Immunological processes, including neurohumoral (serotonergic) and hormonal (sex hormones and specific proteins) ones, play an important role in the development of pain. The generalization and further study of these mechanisms are embodied in approaches to therapy for pain syndromes and hence these require analysis and further investigation.

Keywords: nociceptive, neuropathic, psychogenic pain; immunological mechanisms.

Contact: Irina Andreevna Vyshlova; irisha2801@yandex.ru

For reference: Vyshlova IA, Karpov SM, Starodubtsev AI. Neuroimmunological mechanisms of chronic pain syndrome. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):113–116.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-113-116>

По происхождению различают ноцицептивную, нейрогенную (невропатическую) и психогенную боль [1, 2]. Хроническая боль в нижней части спины может формироваться с участием всех трех патофизиологических механизмов. Восприятие повреждающих стимулов осуществляется ноцицепторами — болевыми рецепторами, которые в виде свободных нервных окончаний широко представлены в коже, подкожной ткани, надкостнице, суставах, мышцах, внутренних органах [3]. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов (повышение чувствительности ноцицепторов к влиянию повреждающих стимулов) вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным эффектом (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины и др.). Эти вещества поступают из поврежденной ткани, плазмы крови, а также из периферических терминалей С-ноцицепторов, взаимодействуют с рецепторными белками, расположенными на мембране ноцицепторов, запускают каскад биохимических реакций, вызывающих развитие «нейрогенного воспале-

ния», расширение сосудов и увеличение их проницаемости, высвобождение из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов. Вследствие этого нервное волокно становится более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям [1, 4]. Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга являются длительное деполаризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие постоянной интенсивной импульсации, исходящей из зоны поврежденных тканей, а также выделение глиальными и иммунными клетками цитокинов, хемокинов и факторов роста [4]. Возникающая в результате этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов может сохраняться длительное время, способствуя расширению площади гипералгезии и распространению ее на здоровые ткани. Кроме того,

отмечается повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в ядрах таламуса и соматосенсорной коры больших полушарий. Таким образом, периферическое повреждение запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему — от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкие изменения возбудимости, которые проявляются повышением болевой чувствительности. При заживлении ткани будет также исчезать феномен периферической и центральной сенситизации, и наоборот, чем длительнее сохраняется повреждение, тем длительнее ощущается боль [5].

В некоторых исследованиях показано, что развитие невропатической боли связано с клеточными и молекулярными изменениями в заднем роге спинного мозга, ведущими к активации клеток микроглии и астроцитов, и изменениями про- и противовоспалительных цитокинов [6–9].

Формирование отраженной мышечной боли связано с возбуждением соседних с иннервирующими пораженную мышцу сегментов спинного мозга, вероятно, вследствие неактивных синаптических контактов между мышцами и нейронами соответствующих сегментов спинного мозга. Открытие этих синапсов при центральной сенситизации приводит к возбуждению нейронов, в норме не реагирующих на мышечную афферентацию, при этом боль может распространяться на соседние области, относящиеся к зоне иннервации нейронов, анатомически не связанных с пораженной мышцей [10]. Невропатическая боль — это боль, возникающая вследствие прямого повреждения соматосенсорной системы [11].

Периферическая невропатическая боль (ПНБ) — результат различных воздействий, в том числе травматического повреждения нерва, диабетической невропатии, невропатии при ВИЧ и лекарственно-индуцированной невропатии [12]. Невропатическая боль чаще обусловлена поражением корешка при его компрессии, отеке, ишемии и формировании интраневрального воспаления [13]; раздражение корешка может быть результатом попадания химических медиаторов и воспалительных цитокинов, образующихся в процессе микроповреждения дегенеративно измененного диска, в эпидуральное пространство, что ведет к развитию ирритативного болевого синдрома без признаков грыжи диска [14]. Кроме того, у пациентов с компрессионной радикулопатией часто формируются рефлекторные скелетно-мышечные нарушения, например мышечно-тонические синдромы (в ответ на изменение двигательного стереотипа или для иммобилизации пораженного двигательного сегмента), которые при длительном сохранении сами могут становиться дополнительными источниками ноцицептивной болевой импульсации [13].

Патофизиологической основой невропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [1]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны генерации эктопической импульсации, возникает механочувствительность, создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов дорсального ганглия. Все это фор-

мирует неадекватную реакцию нервного волокна на раздражение, способствуя существенному изменению паттерна передаваемого сигнала.

При миофасциальном болевом синдроме в спазмированной мышце развивается локальная ишемия, что усиливает активацию ноцицепторов мышечного волокна. Усиленный поток болевой импульсации от данной мышцы, поступающий в клетки задних рогов соответствующего сегмента спинного мозга, увеличивает активность передних мотонейронов, что ведет к еще большему спазму мышцы. Таким образом, мышечное напряжение, которое первоначально носило защитный характер и обеспечивало иммобилизацию пораженного отдела позвоночника, приводит к тому, что запускается порочный круг «боль — мышечный спазм — боль» [15–17].

У пациентов с невропатической болью структурные преобразования в ноцицептивной системе более значительны и включают формирование локусов эктопической активности в поврежденных нервах и выраженные изменения в интеграции ноцицептивных, температурных и тактильных сигналов в ЦНС. Кроме того, патологические процессы, наблюдаемые в ноцицептивных структурах периферической нервной системы и ЦНС, в ходе развития любого болевого синдрома тесно взаимосвязаны. Отмечается гибель тормозных интернейронов, инициируются нейропластические процессы, приводящие к новым межнейронным контактам тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи [18]. В этих условиях наблюдается формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [19, 20].

Таким образом, невропатическая боль, помимо соматосенсорного, имеет еще дизрегуляторный механизм, в частности существует предрасположенность к развитию патологических процессов, которые при повреждении структур соматосенсорной нервной системы приводят к возникновению невропатической боли. На это указывают данные о существовании у крыс различных генетических линий высокой и низкой устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома после перерезки седалищного нерва [21]. Существует определенная дисфункция нейроиммунно-гуморальных систем организма, не способных обеспечить адекватное приспособление к нагрузкам [18, 22]. Кроме того, в генезе хронических болевых синдромов имеет значение и дисфункция серотонинергической системы [23]. Противоболевое действие серотонина реализуется путем усиления нисходящего торможения сегментарного ноцицептивного входа, морфологическим субстратом которого является задняя группа ядер шва, содержащая серотонинергические нейроны. При снижении уровня серотонина ослабевают эффекты стимуляции серого вещества около водопровода и опиатная анальгезия. Электрофизиологические исследования показали, что ионофорез серотонина подавляет ответ клеток задних рогов спинного мозга на болевые стимулы [24]. Большое значение придается изучению функционального состояния симпатико-адреналовой системы у па-

циентов с острым и хроническим болевыми синдромами, особенно оценке эффективности обезболивания.

При хроническом болевом синдроме происходит активация симпатико-адреналовой системы. Экскреция адреналина, норадреналина и дофамина у больных зависит от характера хронического болевого синдрома [25].

В последние годы в неврологии сложилось новое направление, которое изучает гендерные аспекты хронической боли, — гендерная неврология, основанная на понимании роли половых гормонов в патогенезе любой боли у представителей обоих полов, включая, безусловно, и хроническую боль [26]. По данным С.С. Palmeira и соавт. [27], пол влияет на восприятие боли и ответ на некоторые классы анальгетиков. Исследования, проведенные в последние годы, наглядно демонстрируют активные и разнонаправленные взаимодействия между всеми тремя видами половых гормонов (эстрогены, гестагены, андрогены) у мужчин и женщин в механизмах болевой рецепции и перцепции, что в целом предопределяет известные в настоящее время гендерные особенности хронических болевых синдромов [28].

Ноцицептивный механизм принимает участие в формировании боли при инициации иммунного воспаления [29, 30].

Существуют иммунологические механизмы развития ПНБ, которые запускаются воспалительной реакцией и активацией глиальных клеток в соответствующих сегментах спинного мозга [31, 32].

Определенная роль в развитии ПНБ принадлежит специфическим белкам, так, взаимодействие CD200 (мембранного гликопротеина из надсемейства иммуноглобулинов) с его рецептором CD200R играет существенную роль в поддержании баланса клеток микроглии, их дисбаланс имеет значение в патогенезе нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний [4, 33].

Экспериментальные исследования показали, что интратекальное введение крысам CD200R1 вызывает у них быстрое ослабление глиальной активации и синтеза провоспалительных цитокинов спинного мозга, что приводит к уменьшению невропатической боли после экспериментального повреждения нерва [31].

Таким образом, в формировании болевого ощущения участвуют различные механизмы, важную роль в хронизации болевого синдрома имеет иммунологический компонент, что необходимо учитывать при изучении патогенеза заболевания и выборе терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Meditsina; 2004. 144 p.]
2. Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
3. McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 1239 p.
4. Wang XJ, Ye M, Zhang YH, Chen SD. CD200-CD200R regulation of microglia activation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007 Sep;2(3): 259-64. Epub 2007 May 18.
5. Кукушкин МЛ. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2);89-94. [Kukushkin ML. Mechanisms of development and principles of etiopathogenetic therapy of chronic pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(2);89-94. (In Russ.)].
6. Milligan ED, Twining C, Chacur M, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):1026-40. DOI:10.1186/1744-8069-4-65
7. Yamamoto Y, Terayama R, Kishimoto N, et al. Activated microglia contribute to convergent nociceptive inputs to spinal dorsal horn neurons and the development of neuropathic pain. *Neurochem Res*. 2015 May;40(5):1000-12. doi: 10.1007/s11064-015-1555-8. Epub 2015 Mar 18.
8. Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*. 2010 Apr;126(1):56-68. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.002. Epub 2010 Feb 1.
9. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006 Aug;51(2):240-64. Epub 2006 Jan 4.
10. Mense S. Peripheral and central mechanisms of musculoskeletal pain. *Pain*. 2008, an updated review. Seattle: IASP Press; 2008. P. 55-62.
11. Treede RD, Jensen TS, Campbell GN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
12. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1): 77-92.
13. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 368 с. [Podchufarova EV, Yakhno NN. *Bol' v spine* [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 368 p.]
14. Kraemer J. Intervertebral disk diseases causes, diagnosis, treatment, and prophylaxis. 2nd ed. New York: Thieme medical publishers; 1990.
15. Вознесенская ТГ, Вейн АМ. Головная боль напряжения. Consilium medicum. 1999;(2):63-6. [Voznesenskaya TG, Vein AM. Tension-type headache. *Consilium medicum*. 1999;(2):63-6. (In Russ.)].
16. Fischer J. Schmerztherapie mit Lokalanästhetika. Thieme; 2000. 192 p.
17. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1): 19-22. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-17
18. Крыжановский ГН, редактор. Дизрегуляторная патология. Москва: Медицина; 2002. 632 с. [Kryzhanovskii GN, editor. *Dizregulyatsionnaya patologiya* [Disregulation disease]. Moscow: Meditsina; 2002. 632 p.]
19. Данилов АБ, Давыдов ОС. Нейропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. 192 с. [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. 192 p.]
20. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1153-69. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
21. Пшеничникова МГ, Смирнова ВС, Графова ВН и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. Боль. 2008;(2);13-6. [Pshennikova MG, Smirnova VS, Grafova VN, et al. Resistance to the development of neuropathic pain syndrome in rats of August line and Wistar, which have different innate resistance to stressful effect. *Bol'*. 2008;(2);13-6. (In Russ.)].
22. Акмаев ИГ, Гриневич ВВ. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001;(1):22-32. [Akmaev IG, Grinevich VV. From neuroendocrinology to neuroimmunoendocrinology. *Byulleten' eksperi-*

- mental'noi biologii i meditsiny*. 2001;(1):22-32. (In Russ.)].
23. Шутов АА, Каракулова ЮВ, Батуева ЕА и др. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. Пермский медицинский журнал. 2011;(6):5-10. [Shutov AA, Karakulova YuV, Batueva EA, et al. The place of the serotonergic system in the pathogenesis of chronic pain syndromes. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2011;(6):5-10. (In Russ.)].
24. Калюжный ЛВ. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. Москва: Медицина; 1984. 215 с. [Kalyuzhnyi LV. *Fiziologicheskie mekhanizmy regulyatsii bolevoi chuvstvitel'nosti* [Physiological mechanisms of regulation of pain sensitivity]. Moscow: Meditsina; 1984. 215 p.]
25. Котова МА, Пузин МН, Боднева СЛ и др. Исследование роли биологически активных соединений в формировании болевого синдрома при невралгии тройничного нерва и невропатии тройничного нерва. Клиническая неврология. 2010;(2);3-5. [Kotova MA, Puzin MN, Bodneva SL i dr. Investigation of the role of biologically active compounds in the formation of pain in trigeminal neuralgia. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2010;(2);3-5. (In Russ.)].
26. Defrin R, Shramm L, Eli I. Gender role expectations of pain is associated with pain tolerance limit but not with pain threshold. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):230-6. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.028. Epub 2009 Jul 16.
27. Palmeira CC, Ashmawi HA, Possolide P. Sex and pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011 Nov-Dec;61(6):814-28. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70091-5.
28. Тюзиков ИА. Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014;1(9):4-16. [Tyuzikov IA. Endocrinological aspects of pathogenesis and pharmacotherapy of chronic noninfectious urogenital pain syndrome in women. *Effektivnaya farmakoterapiya*. *Endokrinologiya*. 2014;1(9):4-16. (In Russ.)].
29. Kaneyama S, Nishida K, Takada T, et al. Fas ligand expression on human nucleus pulposus cells decreases with disc degeneration processes. *J Orthop Sci*. 2008 Mar;13(2):130-5. DOI: 10.1007/s00776-007-1204-4
30. Takada T, Nishida K, Doita M, Kurosaka M. Fas ligand exists on intervertebral disc cells: a potential molecular mechanism for immune privilege of the disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Jul 15;27(14):1526-30. DOI: 10.1002/jor.22274
31. Hernangomez M, Klusakova I, Joukal M, et al. CD200R1 agonist attenuates glial activation, inflammatory reactions, and hypersensitivity immediately after its intrathecal application in a rat neuropathic pain model. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 18;13:43. doi: 10.1186/s12974-016-0508-8.
32. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jul;6(7):521-32.
33. Walker DG, Dalsing-Hernandez JE, Campbell NA, Lue LF. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):5-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.09.003. Epub 2008 Sep 24.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.