



Нейрофизиология и патофизиология боли в суставах: нервы, рецепторные поля, сенситизация

Профессор, д.м.н. Ганс-Георг Шейбл (Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.)

Заболевания суставов являются значимыми источниками острой и хронической боли. К наиболее частым причинам относятся остеоартроз, ревматоидный артрит, подагра и другие формы артрита, а также спортивные травмы. Обычно, пациенты страдают от боли при ходьбе, но на поздних стадиях может возникать боль в покое (Philipps and Clauw, 2013; Schaible, 2012).

Суставы иннервируются толстыми миелинизированными Аβ-волоками (имеют инкапсулированные окончания), тонкими миелинизированными Ад-волоками, немиелинизированными чувствительными С-волоками и симпатическими постганглионарными С-волоками. Подавляющее большинство Аβ-волокон и около половины Ад-волокон не являются ноцицептивными, поскольку они демонстрируют значительный ответ на нейтральные раздражители, в частности, движения в рабочем диапазоне. В противоположность, другие Ад-волосна и большинство С-волокон являются ноцицептивными, поскольку они кодируют преимущественно или исключительно болевые импульсы к суставу.

Кроме того, часть чувствительных С-волокон являются "тихими" ноцицепторами, не отвечающими на какие-либо раздражители, применяемые к здоровому суставу. Чувствительные окончания ноцицептивных волокон расположены во всех структурах сустава, за исключением хряща, который не иннервируется (Schaible, 2013).

При заболеваниях сустава, таких как артрит, ноцицепторы сустава сенситизируются к механическим раздражителям. Их порог возбуждения снижается к диапазону нейтральных раздражителей, и их ответ на надпороговые раздражители значительно увеличивается. Кроме того, "тихие" ноцицепторы также становятся механочувствительными (Schaible, 2013). Процесс сенситизации запускается с помощью медиаторов воспаления, которые действуют на мембраны рецепторов в ноцицептивных окончаниях, тем самым активируя вторичные мессенджеры, которые приводят ионные каналы передачи импульса и потенциалзависимые ионные каналы в более легковозбудимое состояние.

Медиаторы воспаления, такие как брадикинин и простагландин E₂, вызывают быстропроходящую сенситизацию с латентным периодом несколько минут. Провоспалительные цитокины, в частности ФНО-α, интерлейкин-6 и интерлейкин-17 вызывают медленно развивающуюся, но длительную сенситизацию на механические раздражители (Schaible 2013, 2014). Другим медиатором, обладающим длительным гиперальгезическим эффектом в суставе, является фактор роста нерва (ФРН) (Ashraf et al. 2014). Ноцицепторы в суставе также экспрессируют рецепторы для медиаторов, которые обладают ингибирующими свойствами (например, рецепторы для опиоидов и соматостатина) (Schaible, 2013).



Ноцицепторы суставов синаптически активируют нейроны спинного мозга. Обычно, нейроны спинного мозга с выходным импульсом от сустава демонстрируют конвергентные импульсы от сустава и прилежащих мышц, и многие из них также получают импульсы с кожи. Конвергенция является основой распространения боли к областям за пределами сустава в результате его болевой стимуляции (Arendt-Nielsen et al., 2014). Важно, что повышенный выходной сигнал от сустава после периферической сенситизации запускает процесс центральной сенситизации, при котором нейроны спинного мозга с выходным сигналом от воспаленного сустава становятся гипервозбудимыми. На данной стадии нейроны демонстрируют снижение порогов возбудимости в отношении механических раздражителей, действующих на сустав, более сильный ответ на надпороговые стимулы и часто обнаруживают расширение рецепторных полей (Schaible, 2013). Спинальная сенситизация зависит от NDMA и других рецепторов; также в процесс могут вовлекаться глиальные клетки (Ogbonna et al., 2013). Спинальная сенситизация приводит к расширению гиперальгезических областей в нижней конечности – типичное явление при значительной боли в суставе у пациентов. (Arendt-Nielsen et al., 2014).

Нейроны восходящих путей спинного мозга с выходными импульсами от сустава активируют корковый болевой матрикс, тем самым индуцируя сознательное ощущение боли (Kulkarni et al., 2009). Кроме того, они активируют миндалевидное тело, которое участвует в передаче чувства страха (Neugebauer et al., 2004). Восходящие ноцицептивные пути и корковая передача усиливают активность нисходящих путей, способствующих нисходящему торможению. В то время, как нисходящее торможение усиливается при острых стадиях артрита, некоторые формы нисходящего торможения, диффузный болевой тормозной контроль, становятся неэффективными при хронической суставной боли (Arendt-Nielsen et al., 2014; Kosek and Ordeberg, 2000). Таким образом, в дополнение к периферической и центральной сенситизации, снижение нисходящего торможения вносит вклад в сохранение состояния сенситизации, которое обнаруживается у многих пациентов с заболеваниями суставов.

Литература:

1. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317-26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710-8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69–78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345–54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-34.
6. Ogbonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain-like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514-26.



7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
8. Schaible H-G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, pp. 609-619.
9. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549-56.