



ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ №. 3

Патофизиология острой послеоперационной боли

В десятках исследований было установлено, что острая боль после хирургического вмешательства имеет определенную патофизиологию, которая включает периферическую и центральную сенситизацию, а также гуморальные факторы, способствующие возникновению боли в покое и при движении. Она может нарушать функциональность и часто замедляет процесс выздоровления [1,2,3].

Активация ноцицепторов, сенситизация и гипералгезия:

Хирургическая травма тканей приводит к активации ноцицепторов и сенситизации. В результате индивиды ощущают постоянную боль в покое и повышенную чувствительность к раздражителям в месте повреждения (первичная гипералгезия) [4,5].

- Разные хирургические процедуры (включая первичную хирургическую обработку ожоговых ран) затрагивают разные органы и специфические ткани внутри них и прилежащие к ним, создавая ряд путей сенситизации ноцицепторов, а также обуславливая различия в качестве, локализации и интенсивности послеоперационной боли.
- К высвобождаемым на местном и системном уровне во время и после хирургического вмешательства медиаторам, которые способствуют сенситизации, относятся: простагландины, интерлейкины, цитокины и нейротрофины (напр., фактор роста нервов (NGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), нейротрофин (NT)-3, NT-5 и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)) [6,7].
- Сниженный уровень pH и напряжение кислорода, а также повышенная концентрация лактата сохраняются в месте хирургического вмешательства в течение нескольких дней. Эти отклонения могут способствовать развитию периферической сенситизации (напр., мышечных С-волокон) и спонтанного болевого поведения после выполнения разреза. Протон-чувствительные ионные каналы (напр., ASIC3) вероятно, преобразуют этот похожий на ишемию сигнал (1,8,9).
- Нейтрофильные гранулоциты периферической крови (НГ) способствуют развитию периферической сенситизации и боли после хирургического разреза (10,11). Эндогенные реакции CD14+ моноцитов (напр., через сигнальный путь TLR4) связаны с различиями в продолжительности течения послеоперационной боли (12).
- В ходе хирургического вмешательства может произойти повреждение нервов и, следовательно спонтанные разряды. Спонтанные потенциалы действия в поврежденных нервных волокнах могут учитываться для получения количественных характеристик нейропатической боли, которая может наблюдаться в раннем послеоперационном периоде и трансформироваться в хроническую нейропатическую боль [13].



Центральная сенситизация при острой послеоперационной боли:

- Болевой компонент вовремя и после хирургического вмешательства может усилить ответ ноцицептивных нейронов ЦНС (центральная сенситизация), тем самым приводя к усилению интенсивности боли [14].
- Интенсивность проявления центральной сенситизации зависит от многих факторов, включая локализацию места проведения операции и размер повреждения.
- Центральная сенситизация, опосредованная рецепторами α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислоты (AMPA), способствует развитию боли и гипералгезии после разреза [15].
 - Фосфорилирование субъединицы GluR1 AMPA-рецептора в области серина-831 через изоформу протеинкиназы C гамма (PKC) γ , а не через другие традиционные изоформы PKC (PKC α , β I и β II), приводит к повышению тока через Ca²⁺ проницаемые AMPA-рецепторы в клеточной мембране нейронов [16].
 - В спинном мозге повышается количество GluR1 на стороне разреза посредством старгазина - трансмембранного регуляторного белка AMPA-рецептора [17].
- Другие молекулы, принимающие участие в центральной сенситизации после хирургического разреза, включают фосфорилированные киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK 1/2, BDNF, фактор некроза опухоли) TNFD, iNOS, фосфатаза митоген-активированной протеинкиназы (MKP)3, моноаминоксидаза (MAO) B, толл-подобный рецептор (TLR) 4 рецептор и циклооксигеназа (COX) 2 (среди прочих).
- Механизмы ингибирования на уровне спинальных нейронов могут быть способны предотвратить центральную сенситизацию после хирургического вмешательства, например, через D-адренорецепторы спинного мозга, рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-рецептры), или увеличении транспортеров глутамата, среди прочих механизмов [18,19,20].
- Опиоиды изменяют центральную сенситизацию сложным образом. Некоторые исследования *in vitro* демонстрируют, что опиоиды могут подавлять сенситизацию ноцицептивных путей болевой чувствительности [21,22]. Клинические исследования показывают, что опиоиды действительно усиливают передачу боли [23]; одним из механизмов может быть, например, кетамин-чувствительное фосфорилирование NDMA-рецепторов спинного мозга (NR2B в области Tyr1472) [24].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
2. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
3. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol.* 2013;104:1-37.
4. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain.* Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635–51.
5. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
6. Spofford, C. M., & Brennan, T. J. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117, 161–172.
7. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
8. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
9. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.
10. Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *European Journal of Pain* 2013;17: 654-663.
11. Sahbaie, P., Li, X., Shi, X., & Clark, J. D. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*;2012;117, 602–612.
12. Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology* 2015;123(6):1241-55.
13. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.
14. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
15. Zahn, P. K., Pogatzki-Zahn, E. M., & Brennan, T. J. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114, 499–510.
16. Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240, 361–370.
17. Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Wang, Y., Shi, R., Liu, Y., Xu, J., Wu, A., Yue, Y., Wu, J., Guan, Y., & Wang, Y. (2014). Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121, 609–619.
18. Hayashida K1, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology.* 2007;106(3):557-62.
19. Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607-17.
20. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain.* 2012;153(1):129-41.
21. Terman GW1, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol.* 2001;85(2):485-94.
22. Drdla-Schutting R1, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science.* 2012;335(6065):235-8.
23. Guignard B1, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93(2):409-17.



Европейский
год против
БОЛИ

24. Gu, X., Wu, X., Liu, Y., Cui, S., & Ma, Z. (2009). Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Molecular pain* 2009;5, 76

АВТОРЫ

Д-р Тимоти Дж. Бреннан, к.м.н.

Самир Гергис, профессор и вице-президент отдела научно исследовательских разработок
Временно исполняющий обязанности директора службы острой боли

Отделение анестезиологии

Рой Дж. и Люси А. Карвер, школа медицины Университета Айовы
Айова-Сити, шт. Айова

Эстер Погадски-Занн, проф., д-р мед-ны

Отделение анестезиологии, интенсивной терапии и медицины боли

Мюнстерская университетская клиника Альберт Швайцер Кмпус, Мюнстер, Германия

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Д-р Грегори Терман, к.м.н.

профессор, отделение анестезиологии и медицины боли и программы последипломного образования в Университете
нейробиологии Вашингтона

Директор, служба острой боли, медицинский центр Университета Вашингтона
Сиэтл, Вашингтон, США

Д-р Патрик Тигэ, магистр наук, адъюнкт-профессор анестезиологии

руководитель научно-методической работы, группа интраоперационного анализа

Факультет медицины острой и интраоперационной боли

Отделение анестезиологии

Университета Флориды

Гейнсвилль, Флорида, США