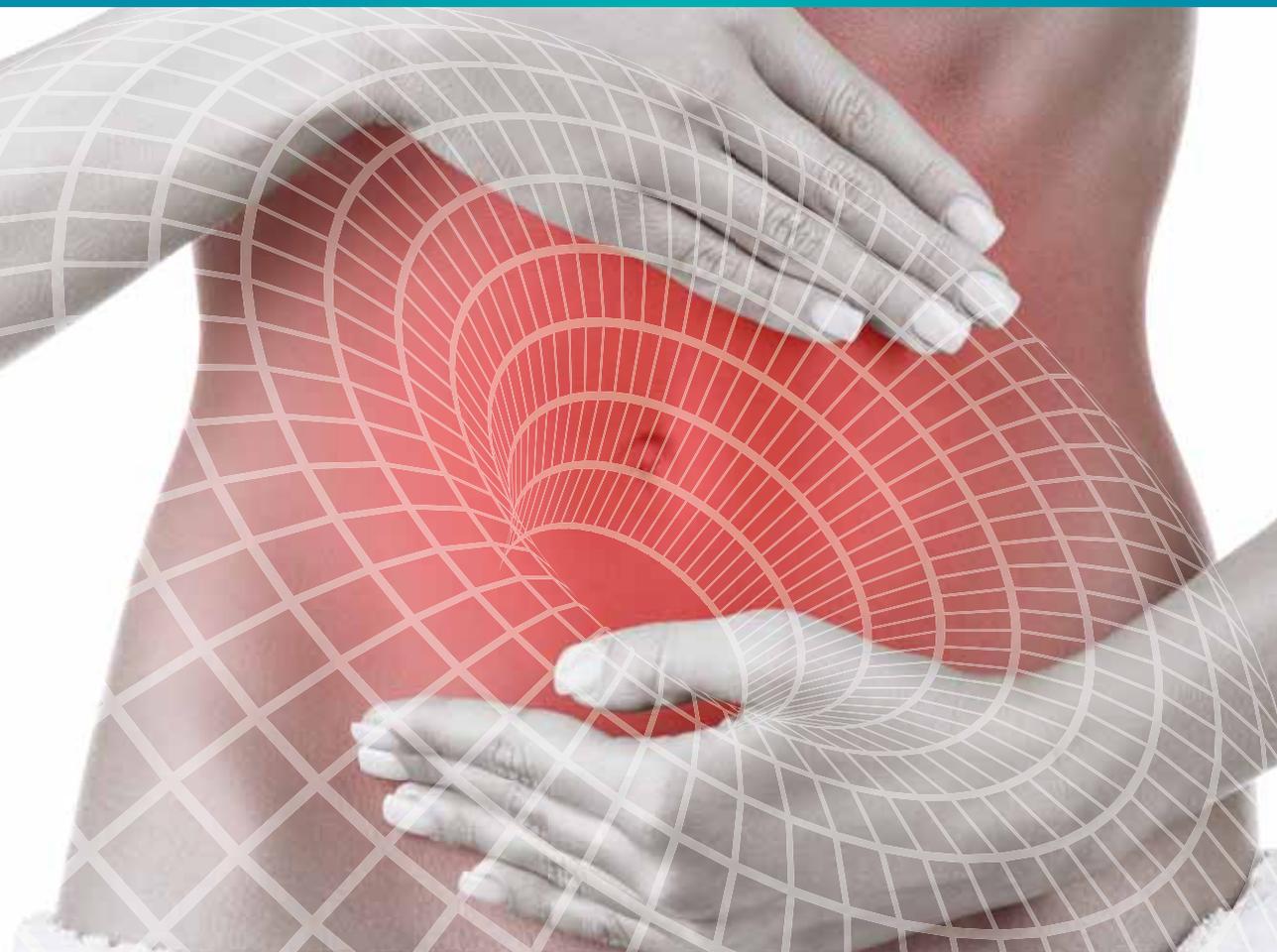


Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Киреева Н.В.



ВИСЦЕРАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

**Основные механизмы развития
Современные подходы к терапии**

Москва, 2019

Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Киреева Н.В.

**Висцеральная абдоминальная боль
при функциональных заболеваниях
кишечника**

**Основные механизмы развития
Современные подходы к терапии**

Москва, 2019

УДК 616.34-009.7-085
ББК 54.133-5
В53

Висцеральная абдоминальная боль при функциональных заболеваниях кишечника. Основные механизмы развития. Современные подходы к терапии: [монография] / Буторова Л.И. [и др.]. М.: Прима Принт, 2019. — 134 с.: ил. — ISBN 978-5-6042242-8-1.

Г. Буторова Л.И.

В монографии в простой и доступной форме представлены современные данные о нейрофизиологических механизмах формирования болевых абдоминальных ощущений с позиции их клинической корреляции при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта. Приведены классификации боли по различным параметрам, подходы к дифференциальному диагнозу висцеральной и париетальной боли. Обоснована необходимость оценки ведущего патогенетического механизма формирования боли при определении тактики лечения. Изложены последние данные о феномене висцеральной гиперчувствительности, методах ее оценки и медикаментозной коррекции. Представлен анализ современных лекарственных препаратов, способных уменьшать висцеральную гиперчувствительность. Особое внимание уделено терапии синдрома раздраженного кишечника с позиций рекомендаций Римских критериев IV, а также рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Монография предназначена как для студентов медицинских вузов, практикующих врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, колопроктологов и абдоминальных хирургов, так и для специалистов, занимающихся фундаментальными исследованиями в области нейрофизиологии боли. Материал представлен в виде вопросов и ответов, что делает книгу легкой для восприятия, удобной для быстрого получения информации по теоретическим и практическим аспектам ведения пациентов с висцеральной абдоминальной болью.

Сведения об авторах:

Буторова Людмила Ивановна, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кандидат медицинских наук. Юр. адрес организации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Прием корреспонденции: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4, каб. 106, Отдел делопроизводства, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета. Эл. адрес: ludmilabutorova@mail.ru Тел.: 8-926-185-36-80

Ардатская Мария Дмитриевна, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, доктор медицинских наук, профессор. Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19 А.

Топчий Татьяна Борисовна, доцент кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, кандидат медицинских наук. Эл. адрес: tantop@mail.ru. Тел.: (499) 146-81-35. Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19 А.

Киреева Наталья Викторовна, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук.

Юр. адрес организации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Прием корреспонденции: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106. Отдел делопроизводства, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета. Эл. адрес: kireeva_nat@inbox.ru. Тел.: 8-916-283-37-87.

УДК 616.34-009.7-085
ББК 54.133-5

ISBN 978-5-6042242-8-1

© Коллектив авторов, 2019

Оглавление

Введение	6
Что означает слово «боль»?	7
Как определяется понятие «боль» в общей медицинской практике?	8
Как понимать термины «физиологическая боль» и «патофизиологическая боль»?	10
Чем отличаются понятия «боль» и «болезненность»?	12
Существует ли специфическое определение для абдоминального болевого синдрома и каковы его основные причины?	12
Имеет ли висцеральная боль биологическое и социальное значение для организма?	13
Какие патофизиологические механизмы приводят к развитию абдоминальной боли?	14
Имеется ли для болевых ощущений специализированный нервный аппарат?	15
Как внутренние органы воспринимают и передают болевые сигналы?	15
Какие нейрофизиологические процессы возникают при воздействии раздражающих стимулов на ноцицепторы?	18
Можно ли считать, что все нервные окончания чувствительных нервов во внутренних органах являются ноцицепторами?	20
Одинаковые ли болевые ощущения возникают при раздражении разных типов ноцицептивных нейронов?	21
Как дифференцируются ноцицепторы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)? ..	25
Чем болевые рецепторы отличаются от других видов чувствительных рецепторов внутренних органов?	27
Имеют ли периферические ноцицепторы специфические структуры?	29
Каким образом ноцицепторы активируются при действии повреждающих стимулов?	30
Каковы последствия сенситизации периферических ноцицепторов?	34
Какие факторы вызывают периферическую сенситизацию?	35
Какие изменения возникают в сенситизированных ноцицепторах?	36
Связано ли формирование висцеральной гиперчувствительности с генетическими факторами?	37
Тождественны ли понятия «боль» и «ноцицепция»?	38
Как ноцицептивные волокна достигают спинного мозга?	39

Что понимают под нейронами второго порядка?	40
Что такое пластины Рекседа?	41
Какова роль спинного мозга в формировании ощущения боли?	42
Какова роль желатинозной субстанции в формировании болевого ощущения? ..	43
В чем суть теории воротного контроля боли?	43
Какое значение имеет теория воротного контроля боли?	46
Куда передается ноцицептивное возбуждение из спинного мозга?	46
Какие известны центральные нейротрансмиттеры боли?	49
Как понимать феномен центральной сенситизации при ноцицептивном генезе боли?	49
Что составляет биохимическую основу центральной сенситизации?	51
Что такое антиноцицептивная система?	52
Какие известны виды антиноцицепции?	56
Как анатомически устроена антиноцицептивная система?	59
Как функционирует антиноцицептивная система?	60
Каковы основные принципы классификации абдоминальной боли?	60
Что представляет собой нейрофизиологическая классификация абдоминальной боли?	61
Какие типы ноцицептивной боли выделяют?	62
В чем принципиальная разница между острой и хронической болью в животе? ..	69
Как выбирается больной орган при психогенных болях?	72
Какие клинические корреляции характерны для висцеральной боли?	73
Какие признаки абдоминальной боли позволяют заподозрить органическое заболевание желудочно-кишечного тракта?	77
Какие признаки позволяют предположить связь абдоминальной боли с функциональными гастроинтестинальными нарушениями?	78
Как в Римских критериях IV классифицируются функциональные желудочно-кишечные расстройства взаимодействия «кишка — мозг» с синдромом абдоминальной боли?	79
Почему висцеральная гиперчувствительность считается ключевым патофизиологическим механизмом в развитии симптоматики СРК?	80
Как было доказано, что висцеральная гиперчувствительность играет основную роль в формировании болевых ощущений при функциональных желудочно-кишечных расстройствах?	83

Как проводится балонно-дилатационный тест?	84
Какие современные методики используются для выявления висцеральной гиперчувствительности?	85
Как связана висцеральная гиперчувствительность с нарушением перцепции боли в ЦНС?	86
Какую роль в развитии висцеральной гиперчувствительности играет воспаление?	89
Влияют ли диетические пристрастия на развитие висцеральной гиперчувствительности?	93
Есть ли еще какие-либо факторы, способствующие формированию висцеральной гиперчувствительности?	97
Какое влияние на патогенез СРК оказывает кишечная бактериальная флора? ..	97
Что такое масляная кислота? Какие функции она выполняет в организме человека?	103
Как масляная кислота влияет на висцеральную гиперчувствительность? ..	107
Какие клетки человеческого организма вырабатывают масляную кислоту? ..	110
Какие лекарственные средства уменьшают висцеральную гиперчувствительность?	111
Почему при создании Закофалька использованы особые технологии для логистики масляной кислоты в толстую кишку?	113
Зачем в Закофальке масляная кислота соединена с инулином?	117
В какой дозировке и на какой срок назначать Закофальк больным с СРК? ..	117
Следует ли для купирования висцеральной боли пациентам с СРК одновременно со спазмолитиками назначать Закофальк?	118
Необходимо ли пациентам, перенесшим кишечную инфекцию, проводить реабилитацию толстой кишки с целью предотвращения прогрессирования иммунного воспаления и развития постинфекционного СРК (ПИ-СРК)? ..	120
Является ли висцеральная гиперчувствительность универсальным патофизиологическим механизмом, характерным не только для СРК, но для других заболеваний толстой кишки?	122
Какова роль пищевых волокон в купировании боли при СРК?	127
Почему Закофальк является препаратом выбора в стратегии долгосрочной терапии СРК?	128
Литература	131

Введение



«Боль — сторожевой пес здоровья»
Философы Древней Греции



«Физическая боль — это психическое
дополнение к защитному рефлексу»
английские физиологи Джозеф Баркрофт и Джон Парсонс



«Нет в мире ничего ужаснее физической боли.
Перед лицом боли нет героев».
Джордж Оруэлл, английский писатель

Термины «болезнь» и «больной» происходят от общего корня «боль». Этот факт имеет глубокий смысл. **Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам болезни.** Хотя в каждом случае природа, локализация и интенсивность ее различны, именно боль сигнализирует о неблагополучии, предупреждает о расстройстве деятельности как всего организма, так и отдельных органов.

Биологическое значение боли состоит в том, чтобы защитить организм от воздействия повреждающих факторов. Боль — это сигнал о действии раздражителя, угрожающего жизнедеятельности или жизнеспособности организма, который, по выражению И.П. Павлова, «*побуждает отбросить то, что угрожает жизненному процессу*».

Ощущение боли является отрицательной биологической потребностью, т. к. ее формирование всегда связано с изменением основных гомеостатических констант организма. В ответ на повреждение активизируются репаративные процессы и происходит мобилизация функций органов и систем, которые обеспечивают энергосубстратную поддержку тканей.

Боль играет положительную роль в жизни живых существ до тех пор, пока она предохраняет организм от грозящей ему опасности, вызывает цепь сложных рефлекторно-гуморальных защитных механизмов, направленных на преодоление и ликвидацию причин, вызывающих болевое ощущение, порождает развитие приспособительных реакций, приводящих к ослаблению действия раздражающих факторов и устранению опасности повреждения.

Однако **боль далеко не всегда прекращается после того, как ее защитная функция выполнена.** Часто высшие нервные центры получают из болевых очагов внутренних органов невероятно обостренную, не соответствующую истинному состоянию организма информацию и посылают к «мишеням-исполнителям» избыточные хаотические импульсы, что приводит к полной дезорганизации системы регуляции функций органов. Болевое ощущение превращается в страдание, сопровождающееся целой серией эмоциональных нарушений и аффективных проявлений. Образно можно сказать, что боль приносит пользу, подобно огню, пока он согревает, а не сжигает, подобно воде, пока она орошает, а не затопляет.

Человек не в состоянии по собственному желанию прекратить боль в тот час, когда она становится не только излишней, но из друга превращается во врага. Наличие боли всегда сопряжено с ухудшением качества жизни, существенным снижением трудоспо-

собности, значительными затратами общества на диагностику и лечение больных.

Для врача боль — не только диагностический признак заболевания, но и объект воздействия лекарственными средствами, следовательно, адекватный анализ болевого синдрома, знание особенностей семиотики и механизмов его развития, соблюдение принципов рациональной фармакологической коррекции чрезвычайно важны в практической работе клинициста. **Лечение болевого синдрома должно быть направлено не только на нормализацию структурных и функциональных нарушений пораженного органа, а также на нормализацию функций нервной системы, отвечающих за восприятие боли.** В настоящее время широко обсуждается возможность использования препаратов масляной кислоты (**Закофальк®**) для нормализации висцеральной чувствительности при функциональных расстройствах и некоторых органических заболеваниях кишечника.

Что означает слово «боль»?



Когда боль отпускает, жизнь кажется великолепной, даже без денег, без друзей, без грандиозных замыслов. Всего лишь легко дышится, гуляешь себе без всяких там спазмов и судорог.
Генри Миллер, американский писатель и художник

Эмоциональной реакцией на боль всегда является страдание. Это нашло отражение и в толковании слова «боль».

Слово «боль» является общеславянским, известно с древнерусской эпохи и означает ощущение физического страдания в какой-нибудь части

тела (словарь Ушакова), мучительное или **неприятное чувство**. Имеет родственные слова в индоевропейских языках: древне-восточно-немецкое *balo* — «беда, **болезнь**»; древнеанглийское *bealu* — «бедствие, **болезнь**»; древне-индийское *bhal* — «мучить, умерщвлять»; готское *balwjan* — «мучить, **терзать**». Как мы видим, данное слово носит негативный характер во всех приведенных языках и отображает мучение и зло. **Боль** — это в первую очередь **ощущение**, сопровождающее действие разрушающего организм раздражителя. Как речевую метафору мы используем слово «боль» для определения тяжелых переживаний, утраты, разлуки, огорчений.

В словаре медицинских терминов значение слова «*боль*» (*dolor*, синоним — ощущение болевое) опреде-

ляется как **«своеобразное психофизиологическое состояние человека, возникающее в результате воздействия сверхсильных или разрушительных раздражителей, вызывающих органические или функциональные нарушения в организме; является интегративной функцией организма, мобилизующей разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия вредящего фактора, и включает такие компоненты, как сознание, память, мотивации, вегетативные, соматические, поведенческие реакции, эмоции»**. В интегративной болевой реакции **только перцептуальный¹ компонент (ощущение боли) является специфичным**, остальные же — не специфичны, т. к. могут наблюдаться и при действии других раздражителей.

Как определяется понятие «боль» в общемедицинской практике?



«Не существует общего определения боли. Каждый больной делает себе свою боль, а муки меняются, как голос певца, в зависимости от акустики зала».

Альфонс Додэ (французский романист и драматург, страдавший от мучительных болей, вызванных спинной сухоткой)

Боль представляет собой **неприятное ощущение, реализующееся специальной системой болевой чувствительности и высшими отделами мозга**, имеющими отношение к регуляции психоэмоциональной сферы.

Существует множество определений боли.

С медицинской точки зрения боль — это **мультисистемная реакция организма**, протекающая в рамках физиологических (**защитный рефлекс**) или

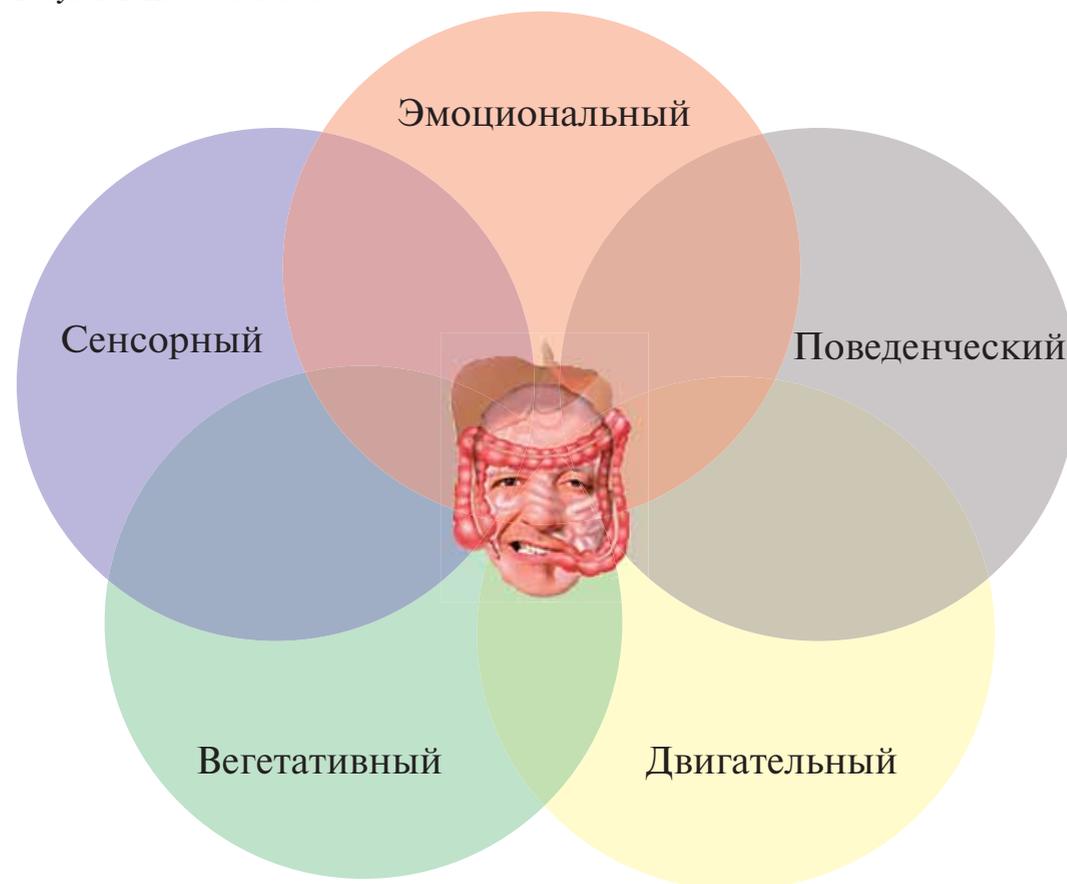
¹ Перцептивный (лат. percipere — «воспринимать»)

патофизиологических (**один из симптомов какого-либо заболевания**) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты.

Данное определение учитывает необходимость принципиального **разделения боли на физиологическую**, т. е. сиг-

нальную (спасательную) от жизненно угрожающих повреждений, и **патологическую**, связанную с определенным заболеванием и разрушающую организм. (Но следует иметь в виду, что боль не всегда выполняет «сигнальную роль», т. к. ряд тяжелых и даже смертельных заболеваний протекают безболезненно.)

Рисунок 1. Компоненты боли



Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP — Internatinal Association of the

Stady of Pain): **«Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потен-**

циальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения».

По этому определению боль, как правило, нечто большее, чем чистое ощущение, поскольку обычно **сопровождается неприятным аффективным переживанием**. Боль как явление у человека включает эмоциональный, вегетативный, двигательный и поведенческий компоненты и, следовательно, представляет собой основанное на болевом ощущении психофизиологическое состояние организма.

В определении также четко отражено, что **боль ощущается уже тогда, когда**

Как понимать термины «физиологическая боль» и «патофизиологическая боль»?

Прежде чем говорить о физиологической и патофизиологической роли

воздействие раздражающего фактора только создает более-менее вероятную опасность причинения вреда, т. е. подчеркивается сигнальное значение боли — симптома возможного начала заболевания.

Далее, как указано в последней части определения, хотя всякая боль связана с разрушением ткани или с риском такового, для болевого ощущения совершенно неважно, происходит ли повреждение в действительности. Иными словами, **интерпретация человеком болевого ощущения, его эмоциональная реакция и поведение могут не соответствовать тяжести повреждения.**

боли, уместно вспомнить, что писал о боли Рене Лериш.

«Боль не охраняет человека, она его истощает. Есть один вид боли, который переносит человек, — это боль у другого человека. Боль — защитная реакция? Счастливое предупреждение? Но в действительности большинство болезней, и притом наиболее тяжелых, появляются у нас без предупреждения, почти всегда болезнь — драма в двух актах, из которых первый протекает в мрачном безмолвии наших тканей; светильники погашены, мерцают лишь свечи, когда появляется боль, это почти всегда уже второй акт. Слишком поздно, развязка приближается. И боль делает только более мучительным, более печальным уже и так безнадежное состояние. Боль создает второе действие драмы, причем первое действие, нуждающееся в ее защите, было сыграно без ее сопровождения».

Рене Лериш, французский хирург и физиолог



Физиологическая боль — адекватная реакция нервной системы на сверхпороговый раздражитель. Она выступает как фактор предупреждения, сигнализирует о действиях повреждающих

агентов, об уже возникших повреждениях и/или об опасности возможного развития патологических процессов в тканях. Физиологическая (предупредительная) функция боли **вызывает за-**

щитный адаптивный ответ и призвана свести к минимуму потенциальное повреждение тканей.

Если повреждение ткани неизбежно, в периферической и центральной нервной системах возникает каскад изменений, ответственных за восприятие боли и формирование соответствующего поведения. **Воспаление и нарушения гомеостаза внутренних органов дают начало изменениям в процессе переработки поступающей сенсорной информации на периферическом и центральном уровнях, что приводит к сенситизации.** При возникновении состояния сенситизации стимулы, которые в норме не вызвали бы боли, начинают восприниматься как болевые (аллодиния), а болевые стимулы начинают восприниматься как гиперболевые (гипералгезия). В этом случае функциональная адаптивная роль боли, защищающая организм от чрезмерного по силе ноцицептивного воздействия, преобразуется в патологическую.

Главным биологическим критерием, отличающим **патологическую боль,**

Таблица 1. Функциональное значение боли

Для здорового человека	<ul style="list-style-type: none"> • Сигнал о действии раздражителя, реально или потенциально угрожающего жизнедеятельности или жизнеспособности организма • Признак достижения физиологических границ какой-либо функции • Память о боли заставляет организм избегать разрушительные объекты или силы, вызвавшие ранее болезненные реакции
Для больного человека	<ul style="list-style-type: none"> • Симптом наличия повреждения • Интегративная реакция организма на боль может содействовать процессу заживления или формирования патологической боли

является ее патогенное значение для организма. **Патологическая боль осуществляется измененной системой болевой чувствительности** и приводит к развитию структурно-функциональных сдвигов и повреждений во внутренних органах, микроциркуляторном русле, вызывает дистрофию тканей, нарушение вегетативных реакций, изменения в деятельности нервной, эндокринной, иммунной и других системах организма. Она не дает биологического преимущества, напротив, **носит дезорганизационный характер** из-за потенциальной угрозы нарушений нормального психологического и социального существования индивидуума, изменения поведенческих реакций, появления тревоги, депрессии, угнетенности, что усугубляет соматическую патологию.

Но т.к. чувство боли — это прежде всего всегда неприятное субъективное ощущение, в практической работе подразделение боли на физиологическую и патофизиологическую обычно не проводится. Функциональное значение боли представлено в таблице 1.

Чем отличаются понятия «боль» и «болезненность»?

Боль — это спонтанное субъективное ощущение, возникающее вследствие поступления в центральную нервную систему патологических импульсов с периферии. Тип боли, ее характер не всегда зависят от интенсивности

инициальных стимулов.

Болезненность — субъективное ощущение, которое возникает при провоцирующем внешнем воздействии, например при пальпации.

Существует ли специфическое определение для абдоминального болевого синдрома и каковы его основные причины?



Ни одно из известных нам ощущений не связано с такими отрицательными эмоциями, как боль. Ни одно из них не является само по себе столь неприятным, тягостным, подчас мучительным, как боль в животе.

Мнение гастроэнтерологов

Конкретного определения термина «абдоминальный болевой синдром» нет.

Абдоминальная боль — локализованное либо рассеянное диффузное ощущение в брюшной полости, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей, которое в зависимости от силы проявления варьируется от чувства дискомфорта до шока.

Абдоминальный болевой синдром в большинстве случаев является проявлением заболеваний органов желу-

дочно-кишечного тракта.

Однако понятие «абдоминальная боль» не тождественно термину «боль при заболеваниях органов пищеварения», поскольку в брюшной полости и в забрюшинном пространстве располагаются не только органы пищеварения, но и селезенка и почки. Абдоминальной болью могут манифестироваться гинекологические заболевания. Причиной болевых ощущений в брюшной полости могут быть и экстраабдоминальные факторы (табл. 2).

Таблица 2. Этиологические факторы болевого абдоминального синдрома (по Яковенко Э.П., 2009 г.)

Интраабдоминальные причины	
Воспаление определенных органов	Аппендицит, холецистит, пептические язвы, дивертикулит, гастрит, энтерит, панкреатит, колит язвенный или инфекционный, пиелонефрит, гепатит, эндометрит, лимфаденит и др.
Расстройства взаимодействия между ЦНС и ЖКТ	Функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, функциональное билиарное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство билиарного протока сфинктера Одди, функциональное расстройство панкреатического протока сфинктера Одди, центрально опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли
Генерализованный перитонит	Первичный (бактериальный и небактериальный), перфорация полого органа, внематочная беременность, периодическая болезнь
Обструкция полого органа	Интестинальная, билиарная, мочевыводящих путей, маточная
Ишемические нарушения	Мезентериальная ишемия, инфаркты кишечника, селезенки, печени, перекруты органов (желчного пузыря, яичек)
Другие	Ретроперитонеальные опухоли, истерия, синдром Мюнхаузена, отмена наркотиков
Экстраабдоминальные причины	
Заболевания органов грудной клетки	Пневмония, ишемия миокарда, заболевания пищевода
Неврогенные	Herpes zoster, заболевания позвоночника, сифилис
Метаболические нарушения	Сахарный диабет, порфирия и др.

Имеет ли висцеральная боль биологическое и социальное значение для организма?



«Жизнь только тогда бойко и хорошо идет, когда не чувствуешь, как кровь по жилам течет, и не думаешь, как легкие поднимаются и пища переваривается. Если каждый толчок отдается, ощущаешь движение кишок, того и смотри, явится боль, диссонанс, с которым не всегда согласишься».

А.И. Герцен «Былое и думы»

Висцеральная боль (боль внутренних органов), несомненно, наиболее важный и в то же время один из самых трудных для изучения и понимания разделов учения о боли. Сверхсильное воздействие на внешние покровы не таит в себе ничего загадочного. Здесь

все перед глазами: и причина, и следствие. Разрушительный же патологический процесс, поражающий органы брюшной полости, всегда похож на ребус и требует расшифровки. Иногда причина острой абдоминальной боли ясна для врача с первых минут осмотра

пациента, но часто на интерпретацию хронических болей могут уходить недели и даже месяцы.

Какой цели служит висцеральная боль? Почему она возникает при незначительных поражениях и безмолвствует в случаях тяжелейших расстройств, угрожающих самому существованию организма? Какие меры физиологической защиты может принять мозг, когда получает болевой сигнал из внутренних органов? Может ли организм создать «облегченные условия» функционирования для больного органа? О чем говорит, например, мучительная желчная колика, возникающая при прохождении крошечного камня через пузырный проток? Це-

лесообразна ли болевая информация при неизлечимом заболевании и непоправимом нарушении функций?

И хотя на эти и на многие другие вопросы современная наука может пока ответить лишь с известным приближением, несомненно, любому специалисту по внутренним болезням следует разбираться в основных нейрофизиологических и биохимических механизмах формирования болевого ощущения. Эти знания могут быть полезны для понимания характера болевого абдоминального синдрома, выделения первичного звена в цепочке болевых ощущений, чтобы по нему вести прицельный огонь лекарственными средствами.

Какие патофизиологические механизмы приводят к развитию абдоминальной боли?

Выделяют два типа механизмов боли:

I. **Ноцицептивный** (в результате повреждения структур, чувствительных к боли).

II. **Неноцицептивный** (нейропатический и психогенный).

Абдоминальная ноцицептивная боль делится на три категории:

- 1) висцеральная;
- 2) париетальная;
- 3) иррадирующая.

В работе врача общей практики, терапевта, гастроэнтеролога преобладают пациенты с висцеральной болью. Висцеральную боль могут вызывать

функциональные нарушения деятельности внутренних органов и органические поражения. Функциональная составляющая определяется порогом висцеральной чувствительности. Висцеральная чувствительность изменяется в больших пределах и может быть измерена с помощью баллончика, наполняемого воздухом. Болевой порог находится в пределах 40-50 мм рт.ст. Воспаление органа приводит к снижению порога ощущения боли.

Висцеральная гиперчувствительность является одной из основных причин рецидивирующих ноцицептивных абдоминальных болей.

Имеется ли для болевых ощущений специализированный нервный аппарат?

Современные гипотезы о происхождении боли, в т.ч. исходящей от внутренних органов и париетальной брюшины, исходят из того, что это **независимое ощущение со своим собственным специализированным нервным аппаратом**, состоящим из **рецепторов, проводящих путей, центров, а также медиаторов**, реализующих передачу болевых импульсов.

Рефлекторная дуга боли обеспечивает:

- 1) **восприятие** (система рецепторов, воспринимающих специфическое раздражение);

- 2) **проведение** (чувствительные проводящие пути центральной нервной системы, центростремительно передающие возбуждение);

- 3) **ощущение** (корковые центры и ретикулярная формация головного мозга, анализирующие ощущение и формирующие болевое чувство).

Целесообразно различать механизмы формирования боли (**ноцицептивная система**) и механизмы контроля чувства боли (**антиноцицептивная система**).

Как внутренние органы воспринимают и передают болевые сигналы?

Традиционно рассматриваются две основные теории болевого восприятия. Согласно первой, выдвинутой *M. Frey*, имеются **болевые рецепторы, от которых начинаются специфические афферентные пути к мозгу** (теория «специфичности»). Вторая теория, предложенная *Goldscheider*, постулирует, что **любой сенсорный стимул, достигающий определенной интенсивности, может вызвать боль**. Другими словами, не существует специфических болевых структур, а боль является результатом суммации термических, механических и других сенсорных им-

пульсов. Названная вначале теорией интенсивности, позже эта теория стала более известной как теория паттерна или суммации.

Исследования последних лет, посвященные изучению анатомии и физиологии боли, в большой степени «примирили» эти две оппозиционные точки зрения на нейрофизиологию и патогенез боли.

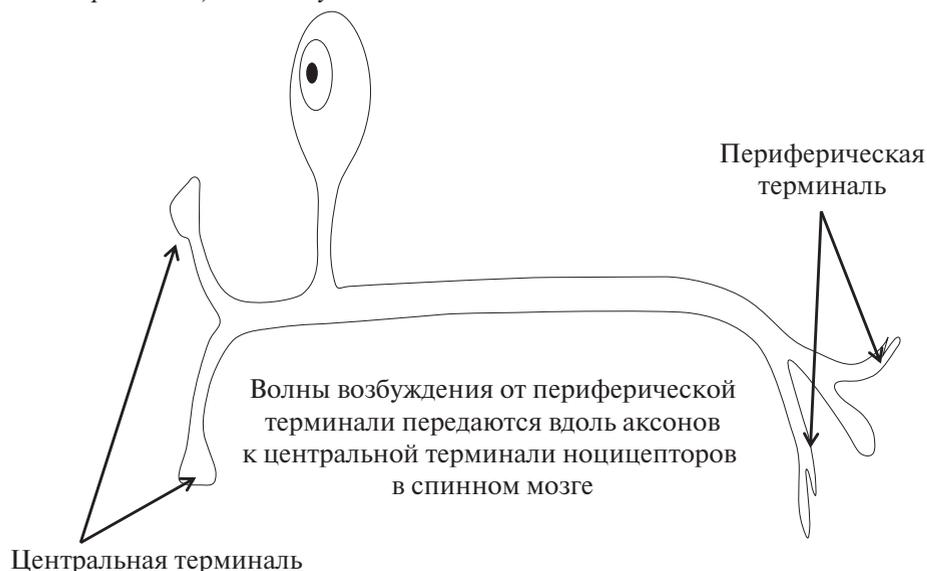
Общим свойством различных стимулов, способных вызвать боль, является **повреждение тканей – ноцицепция** (лат. *posere* – «вредить» или «повредить») по Ч. Шеррингтону (*Sherrington, 1903*).



Рисунок 2. Сэр Чарльз Скотт Шеррингтон (англ. Charles Scott Sherrington);— британский ученый в области физиологии и нейробиологии. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1932 году (совместно с Эдгаром Эдрианом) «за открытия, касающиеся функций нейронов»

Согласно современным представлениям, **восприятие боли начинается активацией рецепторов**, способных отвечать на повреждающие воздействия, реально или потенциально опасные для

Рисунок 3. Ноцицептор — периферический сенсорный нейрон с аксоном и дендритами, активируемый повреждающими стимулами



Морфологически ноцицепторы являются свободными нервными окончаниями тонких миелинизированных Аδ (дельта) и безмиелиновых С-волокон (табл. 3), имеют множество концевых разветвлений с мелкими аксоплазматическими отростками, образующими

целостности тканей (эти рецепторы были названы не болевыми, а **ноцицептивными** для того, чтобы более четко подчеркнуть смысловую грань между понятиями «боль» и «ноцицепция»).

Ноцицептор (лат. *nocens* «вредный» + рецептор) — первичный афферентный (сенсорный) нейрон, который **активируется высокоинтенсивными стимулами**, представляющими потенциальную угрозу функционированию организма или реально приводящими к повреждению тканей.

плексиморфные сплетения в различных тканях и органах. Анатомически А-дельта-волокна представлена нервными окончаниями, разветвленными наподобие дерева, С-волокна — в виде плотных некапсулированных гломерулярных телец.

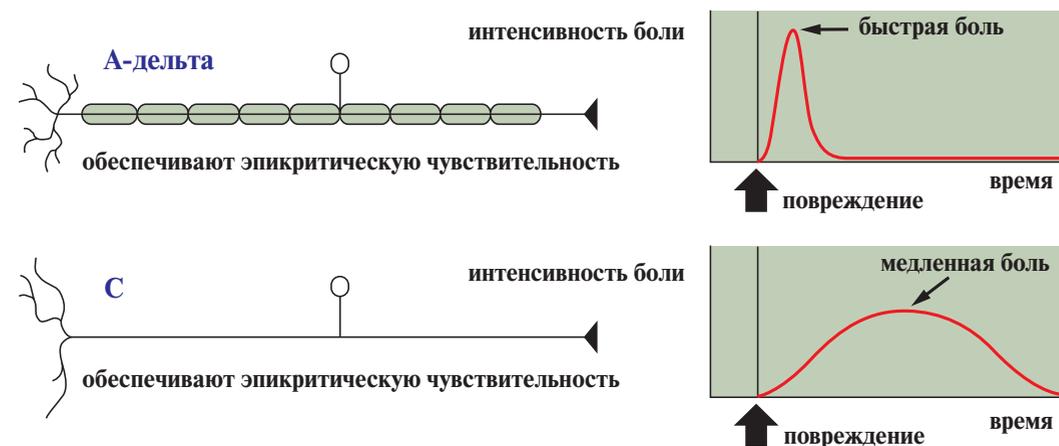
Таблица №3. Классификация и свойства ноцицепторов

Тип ноцицепторов	Миелинизация	Диаметр	Проводимость	Чувствительность	Трансмиттер	Функции
1. Аδ-волокна	есть	1,0-5,0 мкм	5-25 м/с	Резкая, немедленная	Не известен	Немедленные болевые реакции
2. С-волокна	нет	0,4-1,1 мкм	2 м/с	Тупая, ноющая	Субстанция Р	Замедленные болевые реакции

Порог возбуждения для рецепторного аппарата А-дельта-волокон ниже, чем для рецепторов С-волокон; скорость прохождения нервных импульсов по миелинизированным волокнам значительно превосходит (приблизительно в 15 раз) скорость продвижения импульсов по волокнам, лишенным миелиновой оболочки. В связи с этим

при раздражении ноцицепторов импульсы, проходящие по А-дельта-волоконкам, достигают структур ЦНС раньше, чем импульсы, идущие к этим структурам по С-волокнам, и обеспечивают эпикритическую чувствительность², для которой характерно четко дифференцированное по локализации и интенсивности болевое ощущение.

Рисунок 4. Особенности проведения возбуждения от А-дельта- и С-ноцицепторов



Включение протопатического чувства³ происходит при повышении интенсивности раздражителя до более высокого порогового уровня, **свойствен-**

² Эпикритическая (быстрая, первая, предупредительная) боль возникает в результате воздействия раздражителей малой и средней силы.

³ Протопатическая (медленная, тягостная, напоминающая) боль возникает под действием сильных, разрушительных, масштабных раздражителей.

ного для ноцицепторов безмиелиновых С-волокон, и возникает после некоторого латентного периода. Болевое ощущение определяется пациентом как нечеткое, трудно локализуемое, разлитое. Такие болевые ощущения характеризуются стойкостью, т. к. адаптации к импульсации, проходящей по С-волокам, практически не наступает.

Тела ноцицептивных нейронов находятся в спинномозговых узлах, расположенных в межпозвоночных отверстиях. Каждый нейрон имеет один аксон, который делится на два отростка: один

из них иннервирует кожу, мышцы или ткани внутренних органов (афферентные А-дельта- или С-волокон), а другой в составе заднего корешка направляется в задний рог спинного мозга и заканчивается синапсом на клетках вторых нейронов спинного мозга.

Афферентные волокна часто проходят к внутренним органам в составе эфферентных симпатических нервов.

Количество первичных ноцицептивных волокон индивидуально, что определяет разную чувствительность к восприятию болевых стимулов.

Какие нейрофизиологические процессы возникают при воздействии раздражающих стимулов на ноцицепторы?



Если напряжение можно понять умом, то электрический ток только чувством боли!
Точка зрения нейрофизиологов

При действии на ноцицептор адекватного стимула происходит изменение пространственной структуры его мембранных белковых молекул. Это приводит к изменению избирательной проницаемости мембраны для ионов. В результате возникает ионный ток, генерирующий рецепторный потенциал, который без затухания передается по афферентным нервным волокнам в нейроны спинного мозга.

Восприятие ноциогенного раздражителя на уровне рецепторов заключается в переводе (трансформации) энергии раздражителя в нервный импульс (энер-

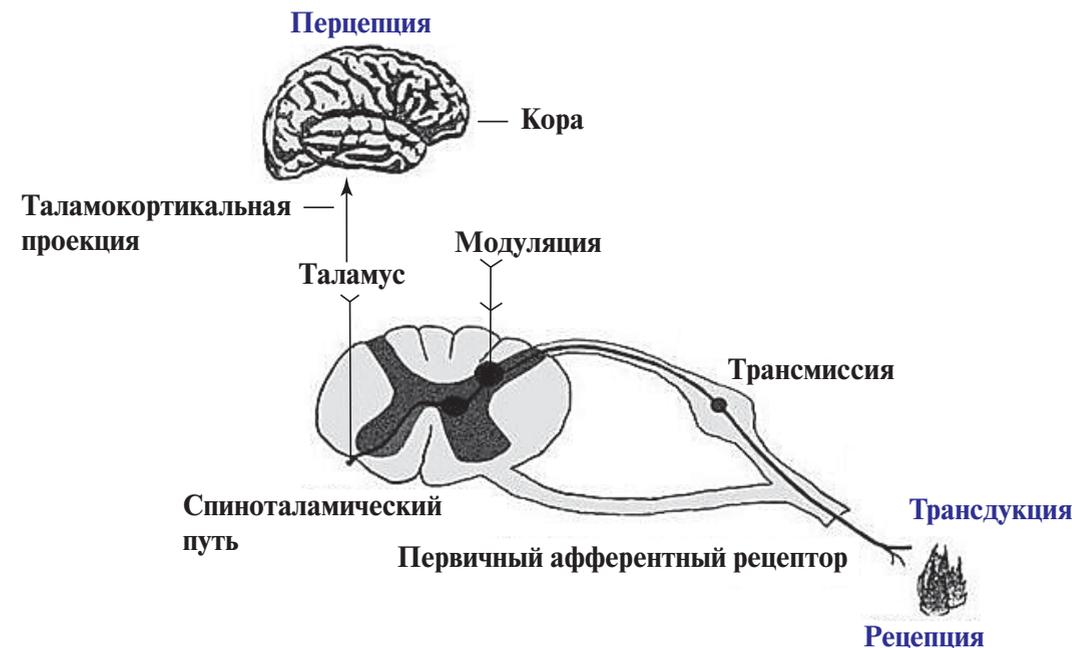
гию нервного возбуждения). В этом процессе условно выделяют три этапа: 1. **Рецепция** – это первичное восприятие раздражения на уровне ноцицепторов: раздражитель → ноцицептор → открытие стимул-управляемых каналов для Na^+ → деполяризация мембраны рецептора → локальные рецепторные потенциалы на ноцицепторах.

2. **Трансдукция** – это преобразование раздражения в возбуждение: локальные рецепторные потенциалы на ноцицепторах → открытие каналов для Ca_2^+ → усиление деполяризации + перемещение пузырьков с нейротрансмитте-

ром⁴ и выделение нейротрансмиттера в синаптическую щель → связывание нейротрансмиттера с молекулярными рецепторами афферентного нерва → открытие хемо-управляемых кана-

лов для Na^+ → усиление деполяризации и формирование возбуждающего постсинаптического потенциала действия → генерация нервного импульса → поток сенсорного возбуждения.

Рисунок 5. Схема механизма ноцицептивных реакций (по N. Katz, F.M. Ferrante)



3. **Перцепция** – это вторичное восприятие возбуждения на уровне ЦНС: поток сенсорного возбуждения в низшие нервные центры → перекодирование + трансформация + разделение/слияние + перенаправление потоков возбуждения → потоки сенсорного и модулирующего возбуждения → высшие нервные центры → детекция + анализ

+ синтез → ощущение боли.

Перцепция является финальным процессом, при котором рецепция, трансдукция, трансформация и модуляция, взаимодействуя с индивидуальными физиологическими особенностями личности, создают конечное субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль.

⁴ **Нейротрансмиттеры** (т. е. нейропередатчики) разделяют на медиаторы (посредники), которые передают возбуждение или торможение, и модуляторы, которые изменяют состояние постсинаптического нейрона, но возбуждение или торможение сами не передают.

Итак, болевое **сенсорное восприятие начинается** с возникновения градуального электрического сигнала — рецепторного потенциала на мембране **воспринимающего ноцицептора**. Величина рецепторного потенциала **определяет частоту и количество потенциалов действия**, генерируемых и проводящихся чувствительным нейроном в центральную нервную систе-

му. Следовательно, **болевого сенсорный сигнал попадает в мозг в виде частотно-импульсного кода**. Осознание и дифференцировка болевого ощущения происходят в высшем распорядительном отделе центральной нервной системы — в коре больших полушарий. У человека кора превращает чувство боли в страдание.

Можно ли считать, что все нервные окончания чувствительных нервов во внутренних органах являются ноцицепторами?



«Боль испытываешь, только когда ее причиняют».
Агата Кристи, английская писательница

Нет.

Ноцицептивное кодирование связывают со специфическими волокнами класса Аδ (дельта) и С.

Ноцицепторы (воспринимающие специфическое раздражение нейроны) генерируют **объективные электрические и химические процессы в ноцицептивной системе**, что приводит к возникновению **субъективного ощущения боли**. Через рецептивные поля А-дельта- и С-волокон возбуждение ноцицепторов как снежный ком передается на ноцицептивные структуры спинного и головного мозга, осуществляющих интеграцию афферентной информации и формирование собственно ощущения боли.

Не все тонкие волокна внутренних органов являются ноцицепторами, часть А-дельта- и С-волокон могут отвечать на слабые механические, термические, безвредные химические раздражения, но **их активность боли не вызывает**.

Установлено, что **из общего числа А-дельта-волокон 75%** являются низкопороговыми механо- и терморецепторами **и только 25%** представляют собой **механоноцицепторы**. **50% С-волокон являются полимодальными ноцицепторами**, которые активируются высокопороговыми механическими, термическими стимулами и действием химических веществ (табл. 4).

Таблица 4. Классификация и характеристики волокон периферических нервов (классификация Гассера и Эрлангера (афференты и эфференты))

Волокна	Иннервация	Средний диаметр мкм	Скорость проведения м/с
Аα	Первичные моторные к скелетным мышцам (миелинизированные)	15 (12-20)	100 (70-120)
Аβ	Кожные афференты, тактильные и прессорное восприятие (миелинизированные)	8 (5-15)	50 (30-70)
Аγ	Моторные к мышцам (миелинизированные)	6 (6-8)	20 (15-30)
Аδ	Механоноцицепторы (миелинизированные)	<3 (1-5)	15 (5-25)
В	Симпатические преганглионарные (миелинизированные)	3 (1-3)	7 (3-15)
С	Ноцицепторы немиелинизированные	1 (0,4-1,1)	1 (0,5-2)

Специфические (болевые) **ноцицепторы и пути передачи возбуждения от них** в центральной нервной системе **являются филогенетически новыми образованиями**. У амфибий, в отличие от млекопитающих, еще нет специфических ноцицепторов и нейронов, отвечающих только на ноцицептивные раздражения, а наблюдаются лишь так

называемые нейроны широкого динамического диапазона. Эти нейроны способны отвечать на неноцицептивную стимуляцию, а при увеличении интенсивности стимулов до ноцицептивных значений усиливать свою активность и вызывать защитное поведение.

Одинаковые ли болевые ощущения возникают при раздражении разных типов ноцицептивных нейронов?

Специфическими проводниками возбуждения, полученного ноцицепторами, до переключающих нейронов спинного мозга **являются два типа нервных волокон: толстые быстропроводящие миелинизированные А-дельта-терминали и тонкие медленнопроводящие немиелинизированные С-волокна**, филогенетически более примитивные (рис. 6, 7).

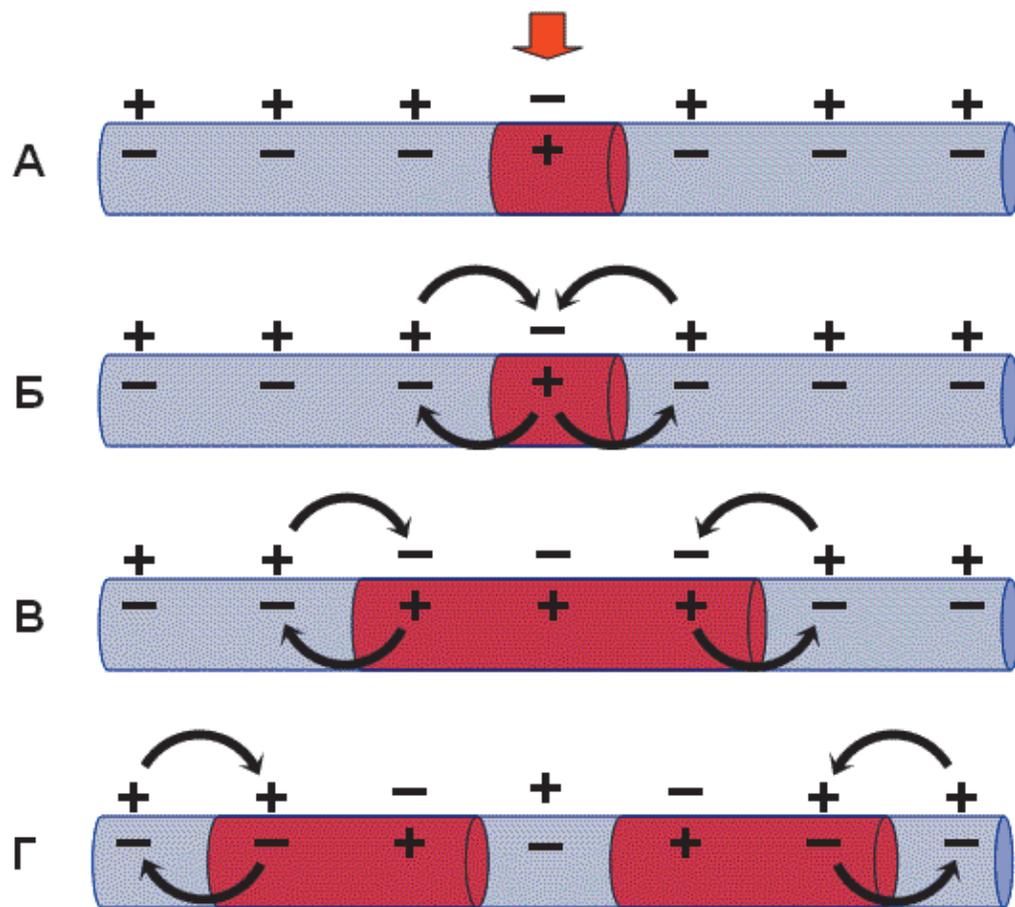
С активацией афферентных волокон определенного калибра связывают

различные типы болевых ощущений: так называемую **первичную** коротколатентную (**быструю**), хорошо локализованную и качественно детерминированную боль и **вторичную** длиннолатентную (отсроченную, **медленную**), плохо локализованную, тягостную, тупую боль. Рецептивные поля С-волокон могут быть достаточно большими (несколько см²). Этим они отличаются от Аδ-ноцицепторов, рецептивные поля которых обычно представляют собой группу точек.

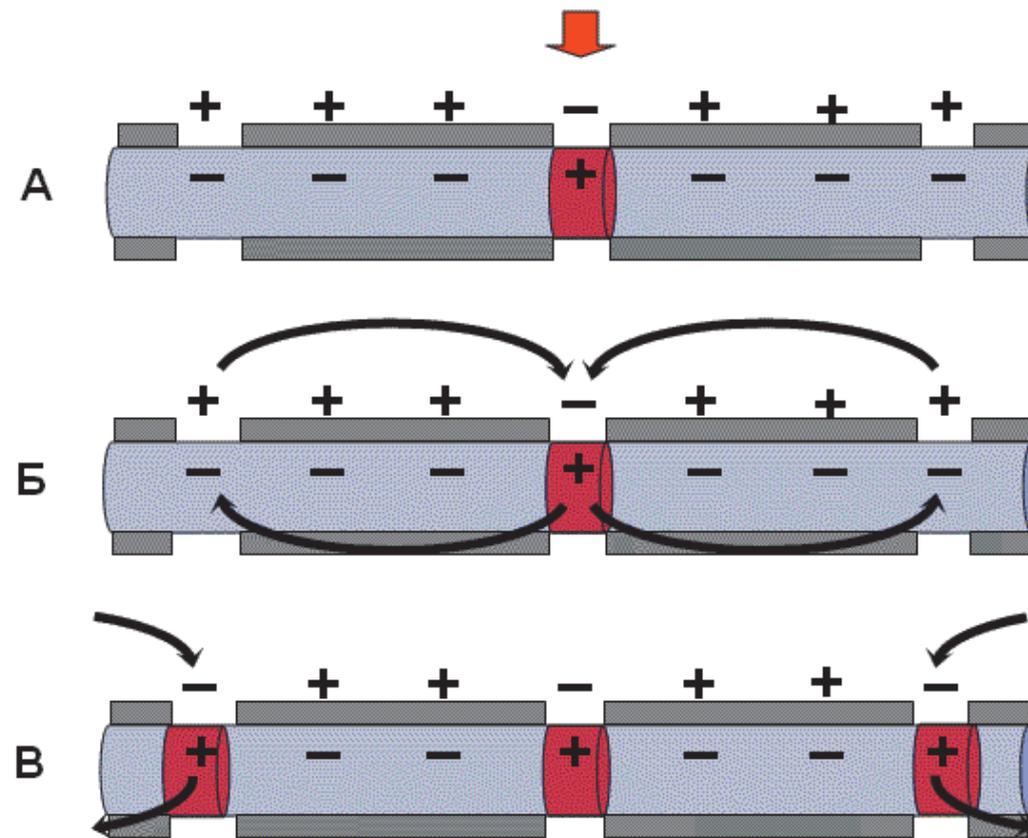
Рисунок 6. Механизм проведения возбуждения по безмиелиновым нервным С-волокам

В состоянии покоя вся внутренняя поверхность мембраны нервного волокна несет отрицательный заряд, а наружная сторона мембраны – положительный. Электрический ток между внутренней и наружной стороной мембраны не протекает, т. к. липидная мембрана имеет высокое электрическое сопротивление.

Во время развития потенциала действия в возбужденном участке мембраны происходит реверсия заряда (А). На границе возбужденного и невозбужденного участков начинает протекать электрический ток (Б). Электрический ток раздражает ближайший участок мембраны и приводит его в состояние возбуждения (В), в то время как ранее возбужденные участки возвращаются в состояние покоя (Г). Таким образом, волна возбуждения охватывает все новые участки мембраны нервного волокна.

**Рисунок 7.** Механизм проведения возбуждения по миелиновым нервным волокнам

В миелинизированном нервном волокне участки мембраны, покрытые миелиновой оболочкой, являются невозбудимыми; возбуждение может возникать только в участках мембраны, расположенных в области перехватов Ранвье. Перехваты Ранвье – периодические разрывы в изолирующих миелиновых оболочках миелинизированных аксонов. Эти участки очень богаты ионными каналами, что позволяет им принимать участие в обмене ионов, необходимых для восстановления потенциала действия (ПД). При развитии ПД в одном из перехватов Ранвье происходит реверсия заряда мембраны (А). Между электроотрицательными и электроположительными участками мембраны возникает электрический ток, который раздражает соседние участки мембраны (Б). Однако в состоянии возбуждения может перейти только участок мембраны в области следующего перехвата Ранвье (В). Таким образом, возбуждение распространяется по мембране скачкообразно (сальтаторно), от одного перехвата Ранвье к другому.



Экспериментально было показано, что **быстрая** (эпикритическая) **боль связана** с афферентной импульсацией в **А-дельта-волокнах**, а **медленная** (протопатическая) **с С-волокнами**. Чем толще волокно (точнее, чем толще его миелиновая оболочка), тем менее устойчиво оно к влиянию вредных факторов: к компрессии, ишемии, химическому воздействию. Таким образом, **интенсивность боли зависит** не только от выраженности раздражения ноцицепторов, но **и от соотношения импульсации, проходящей по А-дельта- и С-волокнам** (табл. 5).

От ноцицепторов париетальной брюшины, капсулы ретроперитонеальных органов и части брыжейки возбуждение передается преимущественно по быстрым А-дельта- и одновременно в меньшей степени по медленным С-афферентным волокнам. Ноцицептивная информация проводится в ас-

Таблица 5. Характеристика болевых ощущений при абдоминальной боли

Эпикритический тип ощущений	Протопатический тип ощущения
<ul style="list-style-type: none"> • Передается по миелинизированным А-дельта-волокнам; • быстрая боль, или первичная боль; • порог восприятия – высокий; • имеет четкую локализацию; • легко детерминируется; • прекращается с прекращением действия раздражителя; • проводящие пути – лемнисковая система; • характерен для соматической боли 	<ul style="list-style-type: none"> • Передается по тонким немиелинизированным С-волокнам; • медленная боль, или вторичная боль; • порог восприятия – низкий; • не имеет четкой локализации; • плохо детерминируется; • сохраняется длительное время; • проводящие пути – экстралемнисковая система; • характерен для висцеральной боли

Эти виды боли различаются не только по происхождению, но и по локализации и характеру афферентных рецепторов и по проводящим болевой импульс путям. При заболеваниях

социации с другими видами соматосенсорной информации лемнисковой системой ЦНС. В связи с этим париетальная боль имеет характер эпикритической, она острая и четко локализованная.

В паренхиме внутренних органов имеются исключительно С-волокна протопатической чувствительности, достигающие спинного мозга в составе вегетативных нервов. Ноцицептивная информация проводится экстралемнисковой системой (экстралемнисковая система – субстрат только одного чувства – боли). Поэтому висцеральную боль труднее локализовать, чем париетальную. При активации С-афферентов возникает ощущение задержанной, плохо локализованной боли. Висцеральные боли часто сочетаются с такими вегетативными эффектами, как потливость, беспокойство, тошнота, рвота.

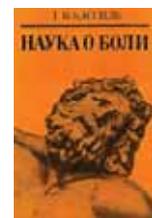
внутренних органов оба вида чувствительности дополняют друг друга. В то время как протопатическая чувствительность сигнализирует о разрушительном воздействии, эпикритическая

дает возможность точно определить его локализацию.

Например, если надавить на брюшную стенку над проекцией желудка с язвой, возникает резкое болевое ощущение.

Это объясняется тем, что к протопатической чувствительности органа присоединилась эпикритическая чувствительность внешних покровов, через которые производится надавливание или прощупывание больного желудка.

Как дифференцируются ноцицепторы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)?



«Здоровье заключается в физиологической немоте внутренних органов. Они обычно молчаливы и начинают говорить только в том случае, когда физиологические раздражители во много раз усиливаются».

Кассиль Г.Н. «Наука о боли»

Висцеральные болевые рецепторы ЖКТ принято условно подразделять по характеру воспринимаемых стимулов и ответной реакции афферентов на три вида: высоко-пороговые А-механорецепторы (механоноцицепторы), полимодальные механо-термоноцицепторы интенсивности и молчащие С-ноцицепторы.

Полые внутренние органы ЖКТ иннервируются двумя популяциями механочувствительных Ад-афферентных волокон. Большая группа (70-80%) имеет низкий порог чувствительности на растяжение, меньшая группа (20-30% афферентов) имеет высокий порог чувствительности (больше 30 мм рт. ст). При воспалении полых внутренних органов (например, низкоактивное субклиническое воспаление при синдроме раздраженного кишечника) чувствительность висцеральных афферентов значительно увеличива-

ется в ответ на меньшее механическое растяжение. «Молчащие» ноцицепторы С-волокон передают импульсы от тканей внутренних органов.

1. **Высокопороговые** А-дельта-механорецепторы активируются при выраженном сокращении, спазме полых органов, вызывая резкую острую боль. Механорецепторы в большинстве случаев локализируются в мышечных слоях стенок внутренних органов и в меньшей мере – в поверхностных оболочках. В мышечных слоях механоноцицепторы располагаются последовательно («в серию») или параллельно («в параллель») с гладкими мышечными волокнами. Возбуждение механоноцицепторов, расположенных «в серию», зависит от механического напряжения стенки иннервируемого органа. На изменение объема органа реагируют преимущественно рецепторы, расположенные «в параллель». *Возбуждение*

от механоноцицепторов передается по А-дельта-волокам (5-50 м/с).

2. **Ноцицепторы** интенсивности являются реагентами на механические, термические и химические стимулы, отвечают на спазм гладкой мускулатуры, ишемию и воспаление. Они способны увеличивать количество передаваемых разрядов в случае нарастания сигналов возбуждения. Полимодалные ноцицепторы интенсивности в большом количестве находятся в толстой кишке, пищеводе. В полых внутренних органах рецепторы, локализованные в мышечной стенке, реагируют на растяжение, изометрическое сокращение, и их возбуждение может вызывать боль при достижении определенной интенсивности этих воздействий, а также при ишемии и введении некоторых аллогенов, например брадикинина и калия. В желчных путях такого животного, как хорек, обнаружена популяция рецепторов, которые активируются только при максимальном болевом растяжении желчных путей, при неболевом растяжении они не возбуждаются. Ноцицепторы интенсивности передают возбуждения по механо-термоноцицептивным волокнам группы А-дельта- (3-20 м/с) и С-волокам.

3. Большинство ноцицепторов внутренних органов брюшной полости имеют такой высокий порог возбудимости, что их невозможно активировать в обычных условиях даже в эксперименте («спящие» или «молчащие»

ноцицепторы). Функционально «молчащие» ноцицепторы отличаются от других висцеральных афферентов тем, что возбуждаются только при повреждении ткани, воспалении, механическом напряжении. Считается, что этот подтип сенсорных рецепторов участвует в образовании хронической висцеральной боли с центральной сенсибилизацией и нарушением вегетативной иннервации внутренних органов. Специфическими раздражителями для этой группы ноцицепторов являются аллогены — вещества, выделяющиеся при повреждении клеток или развитии воспалительных процессов в тканях. В экспериментах на животных была доказана важность вовлечения молчащих ноцицепторов в формирование боли при воспалении, что свидетельствует и о количественном, и о качественном отличии афферентной информации, от нормального органа и при его воспалении. Так, при растяжении желудка регистрируется 4500 имп/с, из них только 5% проходят по тонким безмиелиновым волокнам. При воспалении желудка количество потенциалов действия удваивается, проходят они преимущественно по тонким безмиелиновым полимодалным С-волокам (<2,5 м/с) и приводят к ощущению боли.

Сенсорная информация о деятельности внутренних органов обычно не достигает высших мозговых центров. Исключением является неболевая информация о заполнении желудка, прямой кишки и мочевого пузыря. Од-

нако при потенциальном повреждении внутреннего органа всплеск ноцицеп-

тивной информации приводит к ощущениям дискомфорта и боли.

Чем болевые рецепторы отличаются от других видов чувствительных рецепторов внутренних органов?

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

Поток импульсов высокой частоты от ноцицепторов центральная нервная система (ЦНС) декодирует как ощущение боли.

Висцеральные болевые анализаторы являются полимодалными рецепторами и могут активироваться раздражителями разной природы: механическими (сдавливание, растяжение, спазмирование), термическими, химическими (изменения концентрации H^+ , O_2 , действие гистамина, брадикинина и ряда других биологически активных веществ). Периферические тканевые ноцицепторы сигнализируют в ЦНС о расстройствах химического благополучия, о нарушениях гомеостаза, о дисгармонии во взаимоотношениях между клетками, органами, тканями, функциональными системами. Способность полимодалных С-ноцицепторов активироваться при действии химических веществ имеет большое биологическое значение. Многие исследователи

считают, что С-волокна выполняют не только функцию проводников сенсорной чувствительности, но также играют роль своеобразных биохимических датчиков, информирующих ЦНС об изменении химического состояния окружающих тканей.

Висцеральные ноцицепторы — передовые форпосты болевых ощущений — мобилизуются при воспалительных поражениях, заболеваниях внутренних органов, сосудистых расстройствах, и их функционирование служит еще одним подтверждением единства нервных и гуморальных регуляторных механизмов, взаимопроникновением и взаимообусловленностью физической и химической информации в регуляции жизнедеятельности организма на молекулярном, доклеточном, клеточном уровнях.

Ноцицепторы характеризуются высоким порогом чувствительности, поэтому лишь достаточно сильные стимуляторы вызывают возбуждение первичных сенсорных нейронов. Важной функциональной особенностью ноцицепторов является изменение частоты ответной реакции пропорционально силе действующего стимула. Порог возбуждения ноцицепторов не является оди-

наковым и постоянным. В патологически измененных тканях (воспаление, гипоксия) он снижен, что обозначается как сентизация.

Уникальность висцеральных болевых рецепторов обусловлена также тем, что это единственный тип чувствительных рецепторов, который не подлжит какой бы то ни было адаптации или десенсибилизации под воздействием длящегося или повторяющегося повреждающего фактора. Ноцицепторы не повышают порог своей возбудимости, как это присуще другим, например, холодовым соматическим рецепторам. Следовательно, ни Аδ, ни С-сенсорные терминалы внутренних

Таблица 6. Характеристика аллогенных химических веществ, взаимодействующих с ноцицепторами

Место выделения	Название	Взаимодействие
Тканевые (выделяются при повреждении клеток)	Серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландины, ионы K ⁺ и H ⁺ , АТФ, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО-α), эндотелин	Активируют концевые разветвления немиелинизированных волокон и вызывают импульсную активность в высокопороговых кожных, висцеральных и мышечных афферентах. Простагландины (E2) усиливают эффект ноцицептивного воздействия (сами не вызывая боли), сенсбилизируют ноцицепторы к аллогенам
Плазменные	Брадикинин, каллидин	Аδ, С -волокна
Нейрогенные (выделяющиеся из нервных окончаний)	Субстанция Р, глутамат, CGRP-кальцитонин-генродственный пептид	Содержатся в сенсорных нейронах спинномозговых ганглиев, синаптический передатчик в нейронах заднего рога спинного мозга

Кроме того, имеются вещества, которые, не являясь медиаторами, усиливают возбуждение хемонноцицепторов. Эти субстанции постоянно присутствуют в тканях, но любое воздействие, приводящее к повреждению тканей

органов не «привыкают» к боли. Более того, в ноцицептивных нервных окончаниях имеется прямо противоположное явление — **сенсбилизация болевых рецепторов**.

Болевые рецепторы по своей природе являются «хемонноцицептивными». Основными химическими веществами, которые вызывают активацию хемонноцицепторов внутренних органов, являются прежде всего медиаторы. Установлено, что ацетилхолин, норадреналин, серотонин, а также некоторые химические элементы, например калий, изменяющий возбудимость мембраны нервной клетки, вызывают болевые ощущения.

(сдавливание, воспаление, нарушение окислительных процессов, ишемия, изменение рН, t° и т.п.), сопровождается их повышенным высвобождением. Они активируют возбудимость как хемо- так и механоноцицепторов и на-

зываются аллогенами (вызывающими боль). Аллогены (табл. 6) образуются не мгновенно. Для их появления необходим какой-то латентный период. Их постепенным образованием и объясняется сравнительно медленное возникновение боли при раздражении тканевых С-ноцицептивных волокон.

Имеют ли периферические ноцицепторы специфические структуры?

Да, ноцицепторам присущи специфические структуры.

Действие аллогенов на периферические ноцицепторы реализуется путем их взаимодействия с мембранными рецепторами (трансдукционными каналами). В настоящее время обнаружены мембранные рецепторы к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, капсаицину, гистамину, иону водорода.

Идентифицированы следующие трансдукционные каналы ноцицепторов, связанные с передачей ноциогенных стимулов:

1. **TRPV1- и TRPV2-каналы** (transient receptor potential) чувствительны к высокой температуре (< 40°C).

2. **Ваниллоидный рецептор** (TRV1R1-transient receptor potential vanilloid) является «полимодалным детектором» болевого стимула, поскольку его можно активировать несколькими путями: протонами, слабокислыми значениями рН, повышением t°, капсаицином

В ноцицепторах нет каскадного усиливающего механизма, присущего сенсорным клеткам. В ноцицепторах повреждающий стимул прямо воздействует на трансдукционные ионные каналы, открытие которых вызывает деполяризацию и последующее генерирование потенциала действия на мембране чувствительного нейрона.

и другими ваниллоидами. TRV1R1-рецептор классифицируется как управляемый лигандами ионный канал. Канал представляет собой неспецифический проводник катионов. Внеклеточные Na⁺, Ca²⁺ проникают через щель канала, вызывая деполяризацию клеточной мембраны. Эта деполяризация повышает нервную возбудимость, приводя к возникновению биоэлектрического потенциала и передаче болевого нервного импульса к спинному мозгу. Помимо этого, деполяризация периферических нервных окончаний может приводить к выделению пептидов воспаления, вещества Р и CGRP, индуцируя повышенную периферическую ноцицептивную чувствительность ткани. Современные данные, полученные в in vivo и in vitro экспериментах, позволяют считать TRPV1 важным полимодалным рецептором С-волокон, который объединяет множественные сигналы о физических и химических стимулах во время воспаления или повреждения тканей в один ноцицептивный ответ.

3. **DEG-каналы** (белки семейства дегенеринов, связанных с протеином G) чувствительны к механическим стимулам, представлены только в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга.

4. **DRASICs** – особый тип кислоточувствительных ионных каналов, ворота которых открываются при связывании с протонами.

5. **P2X3R** – каналы с пуринергическими рецепторами, или АТФ-воротный канал. АТФ, высвобождающаяся при повреждении клеток, открывает пресинаптические ионные каналы и *содействует формированию боли*, а аденозин их ингибирует.

6. **Тетрадоксин-устойчивый** натриевый канал (**TTX-R**). В зависимости от чувствительности натриевых каналов к тетрадоксину (TTX) выделяют

чувствительные (TTX-S) и нечувствительные натриевые каналы (TTX-R). Установлено, что медиаторы воспаления, за исключением брадикинина, оказывают модулирующее влияние на рецепторы, резистентные к TTX. Повышение чувствительности к боли связывают с *увеличением чувствительных каналов, а также с вовлечением в процесс так называемых спящих натриевых каналов*.

Трансдукционные каналы обеспечивают формирование рецепторного потенциала, запускающего генерацию потенциалов действия, через открытие потенциал-зависимых катионных каналов в ноцицептивной системе. Продолжается дальнейшее изучение их роли в нейрофизиологии боли и исследование возможностей прицельного воздействия на них лекарственными средствами.

Каким образом ноцицепторы активируются при действии повреждающих стимулов?

Вопрос о механизмах активации ноцицепторов пока еще окончательно не выяснен.

В зависимости от возбуждающих факторов выделяют две разновидности ноцицепторов: механоноцицепторы (**реагирующие на самоповреждение**) и хемоноцицепторы (**реагирующие на результат этого повреждения**). Раздражение первых происходит в результате деформации структур кле-

ток в поврежденных тканях. Вторые возбуждаются веществами, которые в физиологических условиях в тканях отсутствуют или содержатся в незначительных количествах.

Сенсорные **А-дельта-волокна активируются интенсивным механическим воздействием**. Они возбуждаются в результате механического смещения (повреждения) мембраны рецептора. Что касается детекции⁵ болевых ме-

⁵ Детекция – обнаружение, выявление.

ханических стимулов, то на данный момент открыто два основных механизма. Первый связан с наличием в мембране рецепторов **механочувствительных катионных каналов⁶ из семейства дегенеринов**. Второй механизм ассоциирован с активацией **P2X3R-каналов** из-за увеличения концентрации внеклеточной АТФ в тканях при их деформации. Внеклеточная АТФ активирует G-белок-связанные **АТФ-чувствительные ионные каналы на мембране ноцицепторов**, что приводит к деполяризации и генерации потенциалов действия. *На молекулярно-структурном уровне эти процессы приводят к открытию мембранных каналов*. Входящий поток ионов Na⁺ в клетку опережает компенсирующий выход ионов K⁺, поэтому деполяризация развивается опережающими темпами по сравнению с противодействующей ей поляризацией, вызванной утечкой ионов калия.

Предполагается, что сама по себе сильная **деформация свободных нервных окончаний** (вызванная, например, сжатием или растяжением ткани) служит адекватным стимулом для рецепторов боли, влияет на проницаемость клеточной мембраны в них и приводит к возникновению потенциала действия.

⁶ Состояние проницаемости этих каналов изменяется при механических воздействиях на мембрану, вызывающих нарушение структурной упаковки молекул в мембране и ее растяжение. С их участием в сенсорных рецепторах осуществляется преобразование энергии механического воздействия в колебание разности потенциалов – рецепторный потенциал.

В соответствии с другой гипотезой, свободные нервные окончания, относящиеся к **А-дельта или С-волокнам, содержат** одно или несколько специфических веществ (субстанция Р), которые **выделяются** под действием механических, термических и других факторов, **взаимодействуют** с рецепторами, локализованными на мембране сенсорных нейронов, и, деполяризуя ее, вызывают генерацию импульсного ноцицептивного потока.

Полагают также, что **образование эндогенных алгогенов** в небольших (подпороговых) количествах **снижает порог реакции полимодальных С-афферентов на адекватные стимулы** (механические, термические, химические и др.), что является физиологической основой для состояния повышенной болевой чувствительности (гипералгезии, гиперпатии), которое сопровождает некоторые патологические процессы.

Предложено немало гипотез, объясняющих механизмы образования ноцицептивного возбуждения медиаторами и алгогенными веществами. Установлено, что **медиаторы воспаления**, высвобождающиеся при тканевом повреждении, взаимодействуют с соответствующими рецепторами на терминалах С-ноцицептора. Это приводит к активации протеинкиназ

А и С, которые, в свою очередь, **фосфорилируют** сами **рецепторы** (в особенности TRPV1-рецептор ионов H^+ и TTX-S рецепторы потенциал-зависимых натриевых каналов), усиливая их активность.

Доказано также, что некоторые алгогены (например, серотонин, лейкотриены, интерлейкин-1, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа) непосредственно активируют концевые разветвления немиелинизированных волокон и вызывают импульсную активность в афферентах. Другие (простагландины) сами не вызывают боли, но усиливают эффект ноцицептивного воздействия иной модальности.

К группе химических (гуморальных) медиаторов, участвующих в активации ноцицепторов, относят:

1. Нейротрансмиттеры:

а) **серотонин** (или 5-гидрокситриптамиин, 5НТ) накапливается в плотных гранулах тромбоцитов, он повышает проницаемость микрососудов;

б) **гистамин** содержится в гранулах тучных клеток, откуда высвобождается под действием субстанции Р и других медиаторов. Эффекты гистамина – вазодилатация и отек за счет повышения проницаемости посткапиллярных венул.

2. Кинины:

а) брадикинин – мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект; является агонистом специфических рецепторов,

сопряженных с G-белком;

б) каллидин – вызывает аналогичные эффекты.

3. **Низкий pH (ионы H^+)** способствует открытию протон-активируемых катионных каналов TRPV1-рецепторов ноцицептивных афферентных нейронов.

4. **АТФ** стимулирует открытие АТФ-активируемых катионных каналов на мембране ноцицепторов, что приводит к деполяризации и генерации потенциалов действия.

5. **Молочная кислота** стимулирует открытие протон-активируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли.

6. **Ионы K^+** стимулируют катионные обменники (K^+/H^+ ; K^+/Na^+); потенциальные медиаторы ишемической боли.

7. **Простагландины** непосредственно не вызывают ощущения боли, но существенно повышают болевой эффект серотонина (5-НТ) и/или брадикинина. Высвобождаются при воспалении и тканевой ишемии. Активация циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) приводит к быстрому образованию простаноидов (простагландинов и тромбоксана A_2) из арахидоновой кислоты, выделяющейся из поврежденных мембран клеток. Простагландины Е и F (PGE и PGF) усиливают

воспаление и отек тканей в зоне повреждения.

8. Тахикинины:

а) субстанция Р (SP) – агонист NK1 тахикининовых рецепторов;

б) нейрокинин А (NKA) – агонист NK2 тахикининовых рецепторов;

с) нейрокинин В (NKВ) – агонист NK3 тахикининовых рецепторов.

Субстанция Р – нейропептид, высвобождаемый из терминалей безмиелиновых первичных афферентных волокон. Активируя рецепторы NK-1, субстанция Р облегчает передачу импульса по путям проведения болевой чувствительности. Провоспалительные эффекты субстанции Р включают вазодилатацию, экстравазацию плазмы, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, хемотаксисное действие на лейкоциты и их пролиферацию, высвобождение цитокинов.

Опиоидные пептиды. Опиоды, действуя на разные уровни ноцицептивного канала, составляют своеобразную нисходящую систему контроля боли. Они снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга.

Таким образом, в настоящее время известно большое количество веществ, каждое из которых может быть причиной боли. Ни одно из них не может быть отброшено и ни одному из них

нельзя отдать печальное монопольное право быть единственным в организме веществом, вызывающим боль. Полагают, что характерные особенности испытываемой боли, для которой человеческий язык придумал сотни определений, обусловлены бесконечным сочетанием ноциогенных веществ, теми болевыми «тонами и обертонами», которые мы пока еще не умеем отделить друг от друга.

И в этом плане еще раз уместно напомнить, что живой организм не робот, не кибернетическое устройство, что внутренняя среда не химическая реторта, в которой из отмеренных в должных пропорциях химических реактивов образуются новые соединения предусмотренного (а нередко и не предусмотренного) состава. Из органов и тканей в кровь поступают не очищенные химические вещества, не свободный от примесей ацетилхолин, не кристаллический адреналин, не серотонин с фабричной маркой «химически чистый». Алгогенные вещества воздействуют на ноцицепторы, взаимодействуют друг с другом, в одних случаях усиливая, в других ослабляя конечный эффект.

Поэтому и лечение хронического болевого синдрома, купирование острой боли требуют от врача в каждом отдельном случае ювелирно тонкого анализа. В одних случаях на помощь приходят препараты месалазина, способные погасить боль, угнетая продукцию лейкотриена B_4 , блокируя липоокси-

геназный путь метаболизма арахидоновой кислоты; в других боль снимается холинолитическими веществами, закрывающими дорогу ацетилхолину; в третьих, облегчение приносят вещества — агонисты опиатных рецепторов, препятствующие реализации эффектов аллогенов. Общепринято, что *универсальным приемом уменьшения аб-*

доминальной боли является назначение лекарственных средств, уменьшающих висцеральную гиперчувствительность. Наиболее целесообразным является подключение препаратов масляной кислоты (Закофальк®) на старте лечения абдоминальной боли у пациентов с функциональными расстройствами кишечника.

Каковы последствия сенситизации периферических ноцицепторов?

«Не все болезни являются болезнями нервов, но в развитии всех заболеваний участвует нервная система. Вовлечение ее в патологический процесс изменяет и отягощает клиническую картину заболевания».

Профессор З.Л. Лурье

Периферическая сенситизация (сенсibilизация), или повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов **проявляется снижением порога и увеличением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов**, передающих ноцицептивный сигнал из периферических тканей по А-δ и С-волокам в центральную нервную систему (задние рога спинного мозга, ствол, таламус и соматосенсорную кору головного мозга).

Периферическая сенситизация — патологический процесс, возникающий в терминалях ноцицептора **вблизи поврежденной ткани**, следствием которого являются:

1. **Гипералгезия** — усиление болевой реакции на вредные стимулы прежней интенсивности:

— *первичная* опосредуется аллогенами, которые высвобождаются из поврежденных тканей;

— *вторичная* развивается вследствие включения механизмов центральной сенситизации.

2. **Аллодиния** — снижение болевого порога.

3. **Гиперпатия** — чрезмерная субъективная реакция на болевые и неболевые стимулы, которая сохраняется в течение длительного времени.

После возникновения состояния сенситизации ноцицепторы стимулы низкой интенсивности, которые в обычных условиях не вызвали бы боли, начинают восприниматься как болевые.

Например, пальпация живота, даже достаточно глубокая и интенсивная, безболезненна, но в условиях пора-

жения и/или развития воспаления при ошупывании внутренних органов регистрируются болевые симптомы, т. к., с одной стороны, снижается порог чувствительности специфических ноцицепторов, а с другой, включаются «молчащие рецепторы».



Повышение сенситизации чувствительных нейронов слизистой оболочки ЖКТ (висцеральная гиперчувствительность) **является главной причиной возник-**

новения болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений у пациентов с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами.

Можно наблюдать и противоположный эффект — повышение порога, т. е. **десенситизацию ноцицепторов**. Некоторые анагетика, масляная кислота, по-видимому, действуют на периферии, приводя именно к такому результату.

Какие факторы вызывают периферическую сенситизацию?

Периферическая сенситизация чаще возникает из-за связанных с воспалением изменений в химической среде ноцицептивного нервного волокна.

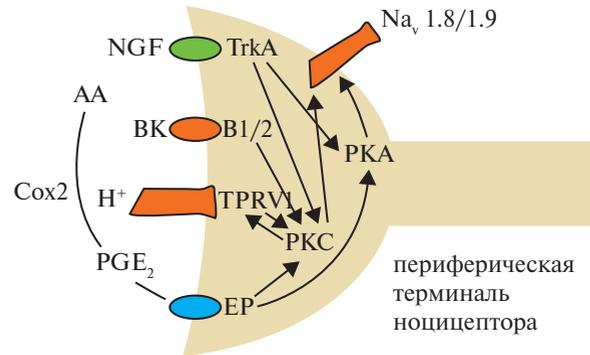
Повреждение ткани сопровождается накоплением эндогенных факторов, высвобождаемых из активированных ноцицепторов и клеток, которые проникают в поврежденную область (включая тучные клетки, базофилы, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты). Коллективно эти факторы, называемые **«воспалительным супом»**, представляют собой широкий спектр сигнальных молекул, включая нейротрансмиттеры, пептиды (вещество P, CGRP, брадикинин), эйкозиноиды и родственные липиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, эндоканнабиноиды), нейротрофины, цитокины, хемокины,

а также внеклеточные протеазы и про-тоны. Примечательно, что ноцицепторы экспрессируют один или несколько рецепторов клеточной поверхности, способных распознавать и реагировать на каждый из этих провоспалительных или проалгезирующих агентов. Такие взаимодействия усиливают возбудимость нервного волокна. После возникновения состояния сенситизации стимулы низкой интенсивности, которые в обычных условиях не вызвали бы боли, начинают восприниматься как болевые (рис. 6).



Наиболее целесообразный подход к уменьшению периферической сенситизации включает в себя ингибирование синтеза или накопления компонентов «воспалительного супа». Второй подход заключается в **блокировании действий воспалительных агентов у ноцицептора.**

Рисунок 8. Периферическая сенситизация



Периферическая сенситизация:

- фактор роста нервов (NGF)
- брадикинин (BK)
- ваниллоидный рецептор (TRPV1)
- простагландин E – рецептор EP, протеинкиназы (PK)
- арахидоновая кислота (AA)
- простагландин (PGE₂)
- тирозинкиназа A – рецептор (TrkA), циклооксигеназа 2 (Cox2)

периферическая терминаль ноцицептора

Какие изменения возникают в сенситизированных ноцицепторах?

Периферическая сенситизация условно подразделяется на две фазы. В первой фазе происходят **изменения в собственных белках** ноцицептора (посттрансляционные изменения), во второй – **экспрессия генов белков**, приводящая к выработке новых.

Посттрансляционные изменения обычно включают добавление фосфатных групп к некоторым аминокислотам белков (**фосфорилирование**). Процесс происходит при участии ферментов, известных как протеинкиназы. Протеинкиназы активируют цитокиновый каскад, ранее инициированный медиаторами воспаления, например простагландином E₂. Большинство из этих реакций реализуется локально в окончании ноцицептора, а их действие направлено на изменение свойств белков, присутствующих на мембране. *Часть сигналов передается из окончаний ноцицепторов по аксонам к телам клеток сенсорных*

нейронов спинномозговых ганглиев, где происходит **изменение процесса транскрипции** (повышается экспрессия определенных генов) или **увеличение трансляции** (обеспечивается получение большего количества белка из матричной РНК). Повышенное количество белка затем передается обратно в окончание ноцицептора и способствует повышению чувствительности этого окончания к периферическим стимулам. Активация протеинкиназ возникает в течение нескольких минут, количество белка увеличивается примерно через 24 часа.

Одним из механизмов, поддерживающих периферическую сенситизацию, считается не так давно описанная **активация эpsilon-изоформы протеинкиназы C**, приводящая к появлению стойкой и длительной механической гипералгезии. Другой аспект хронизации боли на периферическом уровне связывают с **нейротрофинами и цито-**

кинами. Было показано, что усиление выработки нейротрофинов, в частности фактора роста нервов (ФРН), в месте воспаления приводит к продолжительной сенситизации ноцицепторов. После связывания с рецепторами тирозинкиназы ФРН через окончания ноцицепторов попадает внутрь тела клетки, приводя к изменению генома и развитию длительной гипервозбудимости. Провоспалительные цитокины, такие как **ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6,**

в результате связывания с мембраной ноцицепторов, провоцируют возникновение длительной сенситизации.

Таким образом, биологическую основу периферической сенситизации и висцеральной гиперчувствительности составляют **местные нарушения цитокинового баланса** в сторону увеличения выработки провоспалительных медиаторов, **избыточная дегрануляция тучных клеток, нарушения конфигурации воспринимающих рецепторов.**

Связано ли формирование висцеральной гиперчувствительности с генетическими факторами?



Да, связано.

В первое десятилетие XXI века были получены доказательства связи **боли с геном SCN9A**: один вид мутаций в нем может вызывать избыточную активность каналов Nav1.7, а другой их блокировку, что вызывает слишком острую или, наоборот, нулевую чувствительность к боли. Схожие данные существуют в отношении **полиморфизма генов, детерминирующих структуру и функциональную активность Ca₂⁺, Na⁺- и K⁺-ионных каналов ноцицепторов.** Развитие сенситизации ноцицепторов связывают также с **генетическим полиморфизмом генов, ответственных**

«Порода сильнее пастбища». Джордж Элиот, английская писательница

за синтез провоспалительных (ИЛ-6, TNF-α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), а также генов ферментов обратного захвата серотонина, g-протеина, альфа-2-адренорецепторов кишки. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответственных за синтез индуцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину.

Доказана связь между висцеральной гиперчувствительностью, хронической болью и полиморфизмом генов для центральных нейромедиаторов, их транспортеров и рецепторов (норадренергических, серотониновых, дофами-

новых, опиоидных), для ферментов, метаболизирующих нейромедиаторы (катехол-О-метилтрансфераза, гидроксилаза тирозина).

Иными словами, существует генетическая предрасположенность, отражающая как неадекватную реактивность организма на периферическое повреждение, так и дисфункцию центральных структур, модулирующих боль.

Генетически детерминированная «повышенная чувствительность» со стороны периферического рецепторного аппарата восприятия боли имеет значение в формировании висцеральной

гиперчувствительности у пациентов с такими функциональными гастроинтестинальными расстройствами, как СРК, функциональная диспепсия, рефлюксная гиперсенситивность, центрально опосредованный синдром абдоминальной боли и т.п.

В пользу наследственного механизма формирования висцеральной гиперчувствительности говорит недавно открытый факт, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с СРК обнаружено значительное **увеличение количества ноцицепторов и плотности прорастания нервных волокон** в слизистой оболочке толстой кишки.

Тожждественны ли понятия «боль» и «ноцицепция»?



Боль хочет, чтобы ее чувствовали.
Из фильма «Винуваты звезды»

Нет.

Активация ноцицепторов и ноцицептивных путей не всегда сопровождается болью, поэтому следует различать термины боль и ноцицепция. Примечательно, что сам термин «ноцицепция» был введен Ч. Шеррингтоном для более четкого разграничения физиологического характера возникающей нервной активности при повреждении ткани и психологической реакцией на физиологическую боль.

Ноцицепция — это нейрофизиологическое понятие, обозначающее обнаружение вредных стимулов, проведение

и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях. Современные представления о функционировании ноцицептивной системы имеют не только академический интерес. Важное практическое значение эти знания приобретают в формировании рациональных подходов к устранению хронических болевых синдромов. Ноцицепция представляет собой динамичный и изменчивый процесс, подверженный модификации и модуляции на разных уровнях с участием высокоспецифических факторов, возможно уменьшение висцеральной гиперчувствительности

в результате применения специальных терапевтических средств.

Боль — перцептивный процесс и полностью зависит от индивидуального восприятия ноцицептивных стимулов. Субъективное ощущение боли возникает в коре головного мозга, а процессы, происходящие на всех ниже лежащих уровнях нервной системы, относятся к ноцицепции.

Боль — ощущение более сложное, чем ноцицепция. Боль **аккумулирует** в себе **ноцицепцию и субъективный опыт**, окрашенный сильным эмоциональным компонентом, рефлекторные изменения внутренних органов, двигательные и безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение болевого воздействия.

При одном и том же ноцицептивном компоненте аффективный компонент

может существенно меняться. В связи с этим у различных людей интенсивность боли, возникающей от одного и того же раздражителя, может быть различной. (Еще Публий Сир, живший в I в до н.э заметил, что «у победителей раны не болят».)

Психологические особенности, культурный и образовательный уровни пациента и даже условия, при которых возникло какое-то повреждение, являются факторами, влияющими на индивидуальное восприятие специфических болевых стимулов.

Сильное психическое возбуждение снижает порог чувствительности к боли, а уменьшение возбуждения и депрессия значительно его повышают, в то же время сам болевой синдром приводит к нарушению стабильности психологического статуса.

Как ноцицептивные волокна достигают спинного мозга?



Чарльз Белл
(Charles Bell)
1774-1842



Франсуа Мажанди
(Francois Magendie)
1783-1855

Центростремительные волокна вступают в мозг через задние корешки, а центробежные волокна выходят из мозга через передние корешки.
закон Белла-Мажанди (курс нормальной физиологии)

Тела нейронов первичных ноцицептивных волокон располагаются в ганглиях дорсальных корешков. Центральный отросток вступает в составе заднего корешка в спинной мозг. После входа в спинной мозг Аδ и С-волокна в составе тракта Лиссауэра (fasciculus

posterio lateralis) идут в каудальном и ростральном направлениях в пределах 1-2 сегментов и оканчиваются в дорсальной части заднего рога, образуя полисинаптические контакты с нейронами второго порядка пластин Рекседа.

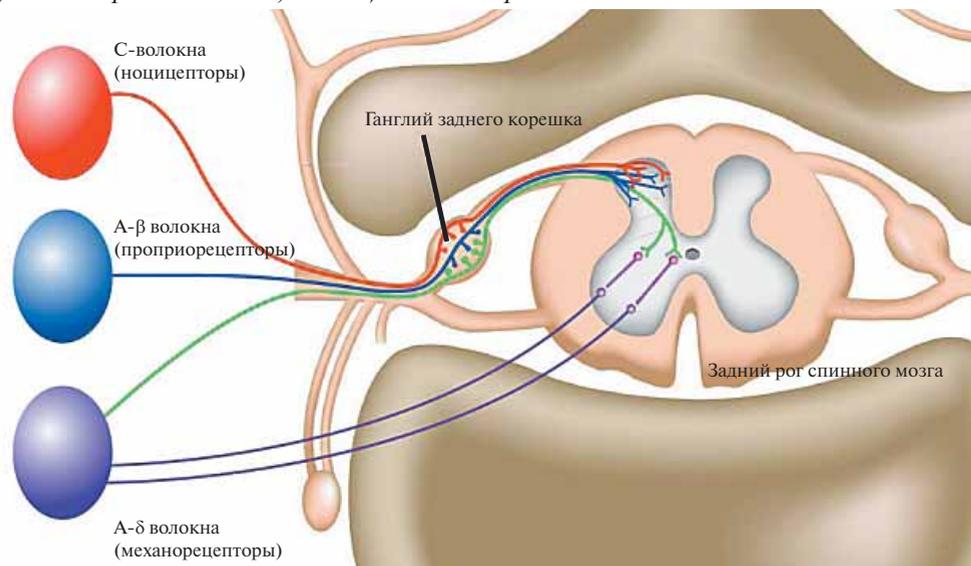
Что понимают под нейронами второго порядка?

Так называют все нейроны спинного мозга, которые получают импульсы от внутренних органов, рецепторов кожи и глубоких тканей

Нейроны дорсальной части заднего рога могут быть разделены на 3 группы (рис. 9).

Первая группа состоит из клеток, **активируемых исключительно ноцицеп-**

Рисунок 9. Нервные волокна, входящие в задние рога спинного мозга



Вторая группа включает клетки, **отвечающие на ноцицептивные и неноцицептивные воздействия** и на стимуляцию как высокопороговых, так и низкопороговых афферентов. *Нейроны широкого динамизма* (wide dynamic range, или «конвергентные» нейроны) — наиболее распространенный тип клеток в веществе задних рогов. С ними связаны висцеросоматическая конвергенция

тивными стимулами или раздражением «ноцицептивных» А δ - и С-волокон. Ноцицептивно-специфичные нейроны находятся преимущественно в I пластине Рекседа, благодаря соматотопичности имеют дискретные рецепторные поля, в норме находятся в состоянии покоя и реагируют только на высокопороговую ноцицептивную стимуляцию, плохо кодируя ее интенсивность.

и формирование отраженной боли. Хотя нейроны широкого динамизма находятся во всех участках задних рогов, в большей степени они сконцентрированы в V-пластине. При повторяющейся стимуляции частота импульсации нейронов широкого динамизма ступенчато возрастает по экспоненте («реакция испуга»), даже если интенсивность стимула не увеличивается.

Третья группа представлена нейронами желатинозной субстанции (**интернейроны**, *короткие вставочные, нейроны «передачи/проекции»*), которые, взаимодействуя с клетками первых

двух групп, образуют систему модулирующего контроля афферентного входа в спинной мозг и формируют восходящий ноцицептивный поток импульсов.

Что такое пластины Рекседа?

В результате исследований, начатых в 50-х годах Рекседом (Rexed), выяснено, что спинной мозг по своей цитоархитектуре состоит из ряда слоев или пластин (пластины Рекседа). Согласно Рекседу, серое вещество спинного мозга разделено на 10 слоев, идущих

в направлении от продолговатого мозга каудально. Первые шесть пластин, которые формируют задние рога, воспринимают всю афферентную информацию и являются основным местом модуляции боли посредством восходящих и нисходящих влияний (рис. 10).

Рисунок 10. Нервные волокна, входящие в задние рога спинного мозга

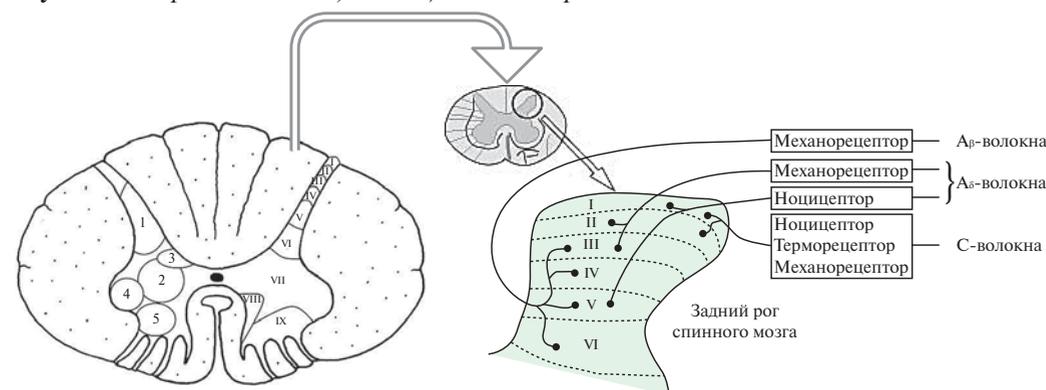


Схема расположения пластин Рекседа (справа) и основных ядер (слева) серого вещества спинного мозга. Пластины пронумерованы с I по IX; ядра обозначены: 1 — собственное ядро задних рогов; 2 — промежуточное ядро; 3 — ядро Кларка; 4 — вегетативные ядра; 5 — двигательные ядра.

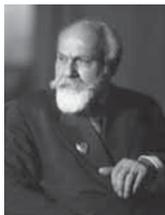
Висцеральные афферентные волокна (А-дельта и С-волокна) заканчиваются в основном в V-пластине, в меньшей степени — в I. Эти две пластины представляют собой зону центральной конвергенции соматических и висцеральных импульсов.

V-пластина реагирует на ноцицептивные и неноцицептивные сенсорные импульсы, воспринимает соматическую и висцеральную боль. **Феномен конвер-**

генции (схождения) висцеральных и соматических сенсорных импульсов клинически проявляется иррадиацией боли.

В отличие от соматических волокон, висцеральных ноцицептивных волокон меньше, они более диффузно распределены, активируют относительно большее количество нейронов в спинном мозге и не имеют соматотопической организации.

Какова роль спинного мозга в формировании ощущения боли?



«Процесс взаимодействия афферентных систем играет большую роль в функционировании аппарата болевых ощущений. Мы постоянно наталкиваемся на тот факт, что ощущения, приходящие со стороны других афферентных систем, умеряют ощущения боли и могут их иногда свести совершенно на нет».

Орбели Л.А. Избранные труды. М.Л., Наука, 1966, т. 4, с. 183

Нейрональная система заднего рога спинного мозга является **первым центральным звеном, воспринимающим разномодальную афферентную информацию**, и служит первой *«релейной станцией»* на пути импульсации к вышележащим отделам ЦНС.

В пределах заднего рога спинного мозга **сенсорный сигнал может измениться как в качественном, так и в количественном отношении**. Сенсорный сигнал может быть усилен: для этого существуют специальные клетки широкого динамического ряда, где происходит каскадное усиление афферентного сигнала, в том числе и болевого. Возможно и ослабление афферентного сигнала. Все эти процессы происходят в результате взаимодействия сенсорных путей из различных по своему назначению рецепторов. Сенсорное взаимодействие в пределах спинного

мозга испытывают проприоцептивный⁷, экстрацептивный⁸ и интрацептивный⁹ потоки. *Функциональное преобладание проприоцептивного потока* обеспечивает деятельность воротного контроля, который *ограничивает на уровне заднего рога спинного мозга поступление экстра- и интрацептивных сигналов в вышележащие структуры ЦНС*.

Через нейроны задних рогов спинного мозга *происходит взаимодействие между каналами болевой и неболевой чувствительности*, на основании которого **формируется поток восходящей ноцицептивной импульсации нового качества**, а также **переключение на двигательные и симпатические нейроны** с образованием сегментарной эфферентации к исполнительным структурам. В отношении ноцицептивной висцеральной боли это проявляется

⁷ Проприоцепция (от лат. *proprius* — «собственный, особенный» и *receptor* — «принимающий»); от лат. *capere, serere* — «принимать, воспринимать»), мышечное чувство — ощущение положения частей собственного тела относительно друг друга и в пространстве.

⁸ Экстрацептивный поток формируется с покровных тканей, с кожи, конъюнктивы, слизистой полости рта, перианальной области.

⁹ Интрацептивный поток составляется во внутренних органах, сосудах.

рефлекторным тоническим напряжением гладких мышц внутренних органов, спазмом сосудов с нарушением их проницаемости и локальным отеком ткани. Увеличивается концентрация тканевых аллогенных веществ, повышающих чувствительность ноцицепторов, что замыкает патологический круг.

В спинном мозге возможна **конвергенция возбуждения для разных ви-**

Какова роль желатинозной субстанции в формировании болевого ощущения?

Среди образований заднего рога особое место занимает желатинозная субстанция. Практически все исследователи придают ей большое значение как нейрональной системе, *регулирующей сенсорный вход и болевую чувствительность на сегментарном уровне*. Это **первая инстанция, где происходит обработка ноцицептивной информации**.



дов болевой чувствительности. Так, С-волокна, проводящие протопатическую боль, могут контактировать с нейронами спинного мозга, воспринимающими эпикритическую боль от волокон А-дельта-рецепторов кожи и слизистых оболочек. Это приводит к развитию *феномена сегментарной («отраженной») кожно-висцеральной боли* (ощущение боли в участке тела, отдаленном от истинного места болевой импульсации).

Поэтому спинной мозг считается центром или воротами на пути интеграции и модуляции процессов ноцицепции.

Желатинозной субстанции отводится ключевая роль в одной из самых распространенных теорий боли — теории входных ворот или теории воротного контроля боли (Melzak R., Wall P.D., 1965).

В чем суть теории воротного контроля боли?

«Одна боль всегда уменьшает другую. Наступите вы на хвост кошки, у которой болят зубы, и ей станет легче».

Антон Чехов

Физиологи Р. Мельзак и П. Д. Уолл предложили теорию боли (теория контроля афферентного потока на входе, или теория входных ворот). Согласно этой теории **формирование ноцицептивного потока на сегментарном уров-**

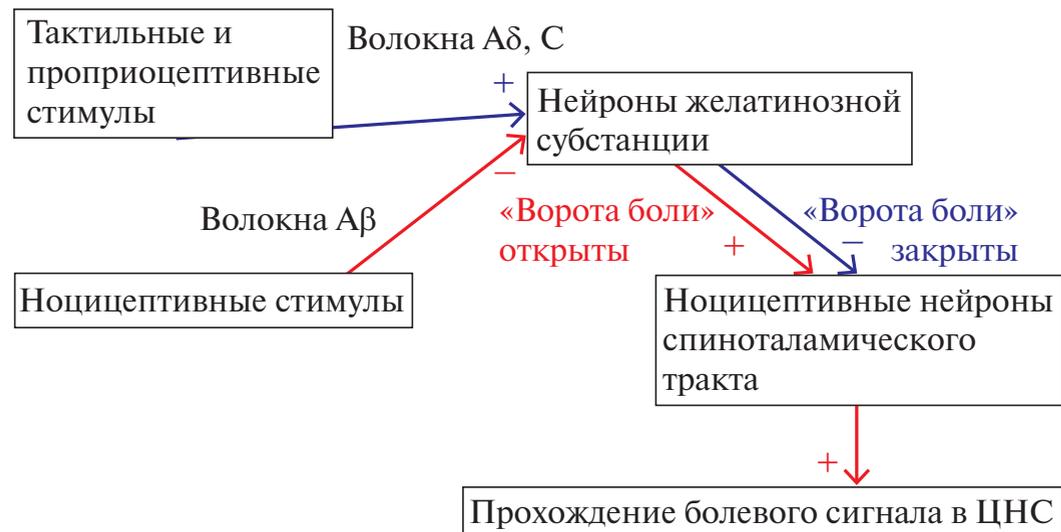
не происходит в результате взаимодействия быстропроводящей, хорошо миелинизированной и медленнопроводящей слабомиелинизированной систем на релейных нейронах желатинозной субстанции спинного мозга.

Рисунок 11. Авторы воротной теории боли: Patric Wal – английский физиолог (слева), Ronald Melzack – канадский физиолог (справа)



Активность толстых миелиновых волокон приводит к возбуждению нейронов желатинозной субстанции. Желати-

Рисунок 12. Теория «воротного контроля боли» (Р. Мелзак, П. Уолл, 1965 г.)



На практике механизм действия толстых периферических волокон, закрывающих «ворота», заключается в том, что боль, возникающая во внутренних органах,

нозная субстанция, тесно связанная с чувствительными клетками заднего рога спинного мозга, является по отношению к ним тормозной системой. Вследствие этого **возбуждение желатинозной субстанции** оказывает **пресинаптическое торможение** на окончания аксонов **первых чувствительных нейронов** или постсинаптическое торможение на спинальные чувствительные клетки, в результате чего уменьшается поток болевых импульсов в вышележащие отделы нервной системы (**ворота для боли закрываются**). При **торможении желатинозной субстанции** возникает обратный эффект – **облегчается передача ноцицептивного возбуждения (ворота для боли открываются)** (рис. 12).

уменьшается механическим, термическим или химическим контрраздражением поверхности кожи. Предложенная теория позволила объяснить и тот давно

известный в лечебной практике факт, что боль заметно стихает, если применять отвлекающие процедуры: согревание, растирание, холод, горчичники и т.д. Все эти приемы стимулирует рецепторы безобидных стимулов, таких как прикосновение, давление, вибрация, температура. Эти механорецепторы посылают сигналы вдоль волокон Аβ, которые **(1)** стимулируют спинальные нервы (ингибирующие интернейроны), подавляющие, в свою очередь, передачу сигналов в нейронах передачи/проекции желатинозной субстанции и **(2)** прямо ингибируют нейроны 2-го порядка, чтобы уменьшить или ингибировать передачу ноцицептивного сигнала в мозг. Это свойство используют в физиотерапии, например применяют высокочастотное, низкоинтенсивное электрическое раздражение толстых кожных волокон, известное как чрескожная электронейростимуляция.

В настоящее время предполагается существование в спинном мозгу **интернейронов**, которые активируют или угнетают нейроны второго порядка. **При поступлении импульсации по большим миелинизированным неноцицептивным афферентным волокнам (Аδ, Аβ) интернейроны желатинозной субстанции возбуждаются, а при поступлении импульсов по малым немиелинизированным ноцицептивным волокнам (С-волокна) – угнетаются.** Иными словами, при стимуляции больших афферентных волокон активность ингибирующих интернейронов повышается, а передающих нейронов, соответственно, уменьшается, снижая

восприятие боли. Наоборот, **стимуляция малых афферентных волокон подавляет активность ингибирующих интернейронов, приводя к усилению восприятия боли.**

Второй основной постулат теории воротного контроля состоит в том, что спинальные тормозные механизмы ноцицепции в студенистом веществе активируются также **нисходящими тормозными системами**, т. е. **даже на спинальном уровне** ноцицептивная информация находится под **центробежным контролем**. Спинальный механизм регуляции боли функционирует под контролем вышележащих отделов нервной системы, прежде всего лимбико-ретикулярного комплекса и коры полушарий большого мозга. Эти супрасегментарные воздействия могут как уменьшать, так и усиливать поток болевых импульсов через финальные «контрольные ворота». Модуляция ноцицептивной афферентации на спинальном уровне осуществляется влиянием нисходящих антиноцицептивных систем на различные опиатные, адренергические, глутаматные, пуриновые и другие рецепторы, расположенные на нейронах заднего рога. Предполагается, что подобные «шлагбаумы» и «релейные станции» функционируют и на стволовом, и на таламическом уровнях.

Пластичность или **модифицируемость синаптического переноса в рогах спинного мозга** представляет собой ключевую особенность его функции и является **неотъемлемой частью генерации боли и ее торможения.**

Какое значение имеет теория воротного контроля боли?

До того как была сформулирована теория воротного контроля боли, психологические процессы не расценивались как реакция на боль. Эта новая модель объясняла, почему блокада ноцицептивного пути не всегда приводит к избавлению от боли.

Значение теории «воротного контроля» заключается в том, что она впервые привлекла внимание к возможности существенной модуляции периферических ноцицептивных импульсов уже на уровне первых центральных нейронов локальными и нисходящими центральными влияниями.

Куда передается ноцицептивное возбуждение из спинного мозга?



После передачи и модуляции боли внутри дорсального рога **сенсорная информация** по аксонам нейронов второго порядка **проецируется в супраспинальные структуры**.

Примечательно, что *афферентная* восходящая *ноцицептивная система* в спинном мозге занимает значительно большую площадь, чем нисходящие эфферентные пути. Так, в задних (афферентных чувствительных) корешках спинного мозга имеется до

Наибольшим вкладом теории воротного контроля является **осознание роли ЦНС как основного компонента в восприятии боли**. Согласно теории воротного контроля боли, **переживание боли** представляет собой **постоянную последовательность действий**, в значительной степени **рефлекторных вначале**, но **трансформируемых** даже на самых ранних стадиях разнообразными *возбуждающими и тормозящими влияниями*, а также **восходящей и нисходящей активностью ЦНС**.

Результатом процесса являются восприятие боли и стратегия, с помощью которой человек избавляется от боли.

Только когда ноцицептивный импульс «входит в сознание», возникает боль.

Закон нейрофизиологии

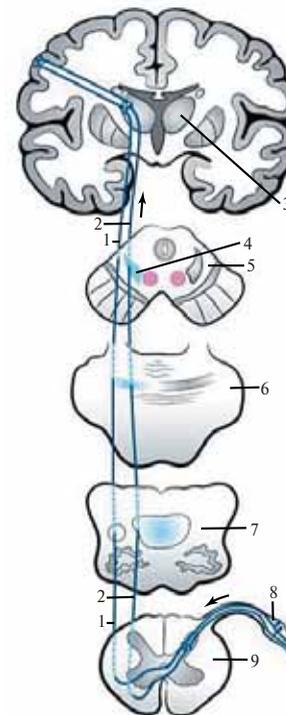
1 млн волокон (в каждом), а в передних (эфферентных, двигательных) — лишь 200 тыс. волокон.

Спинномозговые афферентные волокна образуют несколько спинальных трактов со специальными функциями (рис. 13, 13а).

Основным путем передачи болевой информации в направлении коры головного мозга является **спинно-таламический путь**. В свою очередь, он подразделяется на неоспинно-таламический и па-

леоспинно-таламический. Тела клеток и VIII пластинках Рекседа. Восходящие спинно-таламического пути расположены преимущественно в I и V, а также VII и VIII пластинках Рекседа. Восходящие аксоны этих нейронов проходят в переднебоковых канатиках спинного мозга.

Рисунок 13. Проводящие пути болевой и температурной чувствительности



- 1 — латеральный спинноталамический путь;
- 2 — передний спинноталамический путь;
- 3 — таламус;
- 4 — медиальная петля;
- 5 — поперечный разрез среднего мозга;
- 6 — поперечный разрез моста;
- 7 — поперечный разрез продолговатого мозга;
- 8 — спинномозговой узел;
- 9 — поперечный разрез спинного мозга

Неоспинно-таламический путь (филогенетически более молодой, А-дельта-волокна, быстрое проведение, моносинаптическая передача, эпикритическая боль) **образует синапсы в латеральном отделе таламуса**, откуда сигналы проецируются в соматосенсорную зону коры. Высокая степень топической организации внутри латерального ядра таламуса делает возможным пространственную локализацию боли. Неоспинно-таламический тракт **обеспечивает сенсорно-дискриминантные аспекты болевой перцепции**, через него

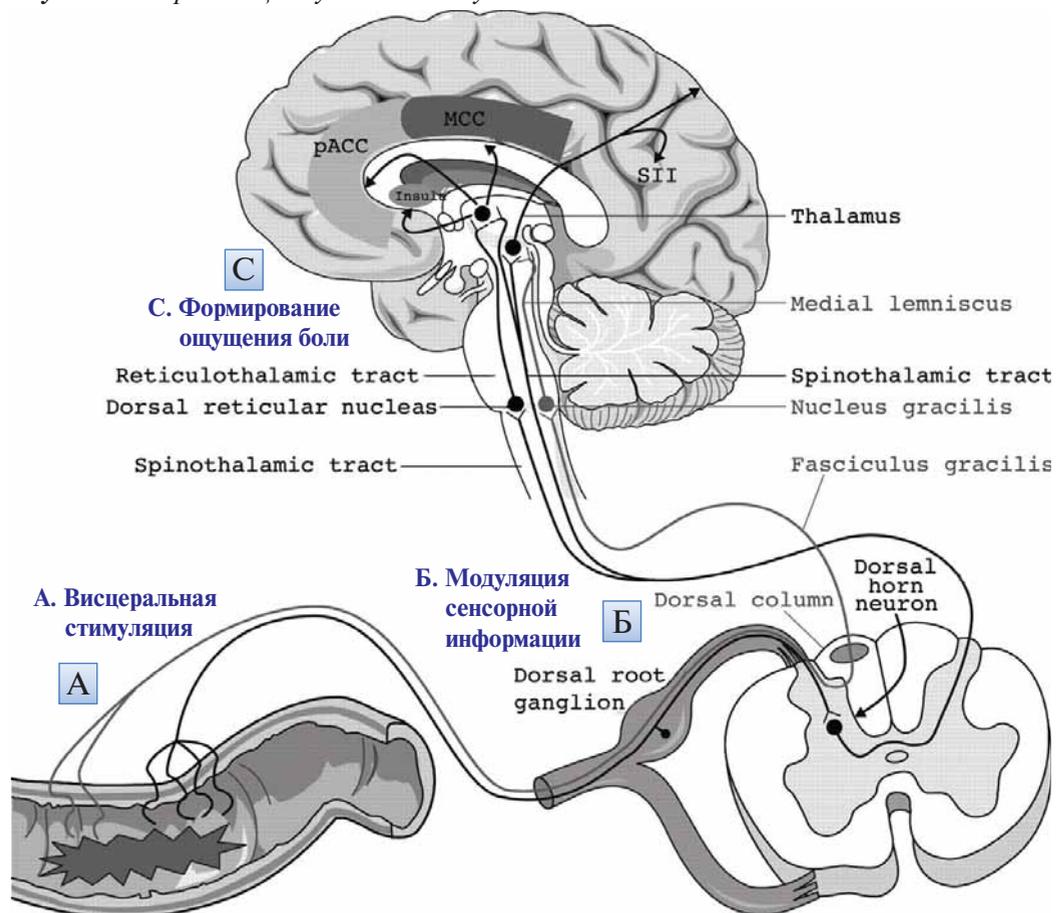
в основном **осуществляется передача острой** (хорошо локализованной) боли.

Палеоспинно-таламический путь (полисинаптическая передача, медленное проведение, протопатическая боль, С-волокна) **образует** многочисленные синапсы в ретикулярной формации ствола мозга, **в медиальном отделе таламуса**, в периакведуктальном сером веществе и **в гипоталамусе**. Последующая проекция происходит диффузно в разные зоны коры и в лимбическую систему, **принимает участие в передаче инфор-**

мации и формировании ощущения тупой, слабо локализованной хронической боли, т. е. недискриминантных ее аспектов. В связи с широким распространением окончаний в медиальных и интраламинарных ядрах таламуса, а также гипоталамуса, структурах лимбического комплекса спинно-таламический путь приспособлен для формирования разнообразных супrasegmentарных рефлекторных ответов, включающих изменения дыхания, кровообращения,

эндокринных функций, мотивационно-поведенческие и сложные защитные функции. Кроме того, полагают, что импульсная активность в палеоспинно-таламическом пути активирует нисходящую систему подавления боли, связанную с эндогенными агентами (Belanger A.Y., 1985). Таким образом, медиальный спинно-таламический путь обеспечивает аффективно-мотивационные аспекты болевой перцепции.

Рисунок 13а. Проводящие пути болевой чувствительности



Какие известны центральные нейротрансмиттеры боли?

Спинномозговые афферентные волокна содержат разнообразные нейротрансмиттеры. Главными трансмитами боли в центральных терминалях А-дельта-волокон являются возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспарат), нуклеотид аденозинтрифосфат (АТФ) и двуокись азота (NO).

В С-волокнах основным медиатором

боли считается особый пептид, состоящий из 11 аминокислот, известный как субстанция Р. Этот пептид синтезируется и высвобождается первыми нейронами в периферических тканях и вторыми нейронами в задних рогах. Активируя рецепторы NK-1, субстанция Р облегчает передачу импульса по путям проведения болевой чувствительности.

Как понимать феномен центральной сенситизации при ноцицептивном генезе боли?



«Люди имеют право на болезнь и боль... Боль — это способ выразить что-то. Когда человек не может выразить это словами, чувствами, тогда берет слово боль».
Франсуаза Дольто (французский психоаналитик, педиатр)

Центральная сенситизация — это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, приводящее к тому, что обычные, нормальные по интенсивности стимулы начинают продуцировать «аномальный» ответ.

Долгое время бытовало представление о том, что центральная сенситизация — это механизм, который характерен только для развития нейропатической боли. Однако исследования последних лет показывают, что он присутствует и может играть существенную роль также при ноцицептивном типе боли. Было продемонстрировано, что

всплеск активности С-волокон, вызванный повреждением внутренних органов, приводит в состояние активации нейроны заднего рога. Более того, наблюдается прогрессивное нарастание нейрональной активности на протяжении всего времени действия болевого раздражителя. Поэтому при наличии длительных ноцицептивных входящих импульсов в спинном мозге возникают не просто взаимодействия типа «раздражитель — ответ на раздражитель», а нарастание активности нейронов спинного мозга, что является компонентом центральной сенситизации по типу «снизу-вверх». Сенси-

тизация вторых нейронов приводит и к некоторым другим изменениям в заднем роге:

1) отмечается расширение размеров обслуживаемого рецепторного поля таким образом, что спинальный нейрон начинает отвечать на ноцицептивные стимулы, которые в обычных условиях находились бы вне зоны его компетенции;

2) наблюдается увеличение интенсивности и продолжительности ответа на раздражители, превышающие по силе пороговые величины;

3) раздражители, которые в нормальных условиях не воспринимаются как болевые, активируют нейроны, проводящие обычно ноцицептивную информацию.

Длительное повторяющееся раздражение тканевых С-волокон помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога вызывает **повышение возбудимости ноцицептивных нейронов** и в вышележащих структурах ЦНС, включая **ядра таламуса**, участвующие в обработке и передаче ноцицептивной афферентации, и **соматосенсорную кору больших полушарий**.

При помощи современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной ядерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) при формировании ощущения боли доказана активация **не только коркового отдела соматосенсорного анализатора**, но и передней части поясной извилины,

островка, префронтальной коры, задней области теменной коры, базальных ядер, гипоталамуса, миндалины, парабрахияльных ядер, околосводного серого вещества. Таким образом, в перцепции ноциогенных стимулов принимают участие **все основные структуры головного мозга, обеспечивающие комплексную реакцию организма, включая регуляцию когнитивных и эмоциональных процессов**.

Центральная сенситизация изменяет характеристики уже имеющейся **висцеральной боли**, искажает и повышает степень ее интенсивности, продолжительности и пространственной протяженности.

Феномен центральной сенситизации — один из важнейших **механизмов формирования хронической ноцицептивной боли**, который *характеризуется тем, что после прекращения воздействия серии периферических болевых стимулов остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога*. И такое состояние сохраняется в течение некоторого времени автономно или поддерживается очень низким уровнем ноцицептивной стимуляции.

Таким образом, периферическое повреждение тканей запускает целый каскад патофизиологических процессов, затрагивающих всю ноцицептивную систему от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкие изменения возбудимости, которые проявляются повышением

болевого чувствительности в зоне повреждения тканей и за ее пределами.

Предполагается, что центральная сенситизация является одним из **ключевых механизмов, обеспечивающих существование дисфункциональных болевых**

абдоминальных синдромов, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), центрально-опосредованные желудочно-кишечные болевые расстройства (в редакции Римских критериев IV).

Что составляет биохимическую основу центральной сенситизации?

В основе центральной сенситизации лежит усиление активации рецепторов глутамата. Установлено, что основным нейротрансмиттером ноцицептивных систем задних рогов спинного мозга является аминокислота глутамат, молекула которого может связываться с несколькими различными классами рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов существует три типа глутаматных рецепторов.

В восприятие острой боли наиболее вовлечены **AMPA-рецепторы** (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid). В случае острой боли взаимодействие глутамата с AMPA-рецепторами ведет к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию потенциала действия в случае превышения порога возбуждения.

При длительной повторяющейся болевой стимуляции, обеспечивающей по-

стоянное и значительное присутствие глутамата в пресинаптическом пространстве, в постсинаптической мембране происходит активация других типов рецепторов: **NMDA-рецепторов** (N-methyl-D-aspartate) и **метаботропных рецепторов глутамат (mGluR)**¹⁰. Активация NMDA и метаботропных рецепторов приводит к резкому повышению уровня кальция, который, в свою очередь, активирует несколько типов кальций-зависимых киназ, известных благодаря своей роли в усилении центральной сенситизации, таких как кальмодулинкиназа, протеинкиназа С, ЦОГ-2 и NO-синтаза. Их производные ПГЕ2 и оксид азота усиливают ноцицептивную трансмиссию и поддерживают центральную сенситизацию посредством усиления выброса глутамата, субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного белка (кокальцитогенин). Два последних вещества играют роль сотрансмиттера наравне с глутаматом в спинальных

¹⁰ **Метаботропные глутаматные рецепторы** (mGluR), в отличие от быстродействующих ионотропных, обеспечивают медленную реакцию на глутаматергические сигналы. Метаботропные рецепторы активируют внутриклеточные сигнальные каскады, ведущие к модификации других белков, например ионных каналов.

ноцицептивных нейронах. Параллельно они активируют микроглию и астроциты, способствуя выбросу последними **цитокинов и нейротрофинов**, например нейротрофического фак-

тора мозга (BDNF), отвечающих за поддержание нейронов в состоянии гипервозбудимости, и таким образом способствуя переходу острой боли в хроническую.

Что такое антиноцицептивная система?

«Можно без усталости восхищаться системой общей свободы, которую природа, казалось, хотела установить во всем, что имеет отношение к живым существам. Давая им жизнь, произвольные движения, активную силу, потребности, страсти, она не запретила пользоваться ими. Она хотела, чтобы они были свободны даже до злоупотребления; но, осторожная и мудрая, она повсюду поставила регуляторы, она заставила пресыщение следовать за наслаждением. Как только животное, возбужденное качеством или разнообразием яств, перешло положенную границу, появляется несварение, которое одновременно является предохранением и лекарством: очищение, которое оно производит, отвращение, которое оно сменяет, восстанавливает вскоре нормальное состояние животного».

Лавуазье, французский естествоиспытатель



На каждом шагу мы встречаем подтверждение этой мысли. Единое и целостное болевое ощущение складывается взаимодействием противоположных систем (рис. 14).

Функциональным антиподом ноцицептивной является **антиноцицептивная система**, которая представляет собой **иерархическую совокупность нервных структур на разных уровнях ЦНС**, с собственными нейрохимическими механизмами, обеспечивающими контроль за активностью структур, участвующих в восприятии, проведении и анализе болевых сигналов.

Обращают внимание следующие особенности работы антиноцицептивной системы (АНС):

– Для функционирования АНС необходимо появление ноцицептивной

афферентации. Ноцицептивные воздействия являются основными факторами, запускающими или активирующими АНС.

– В физиологических условиях АНС обеспечивают оптимальную модуляцию перцепции болевых стимулов, защищая от боли и поддерживая болевые пороги на определенном уровне.

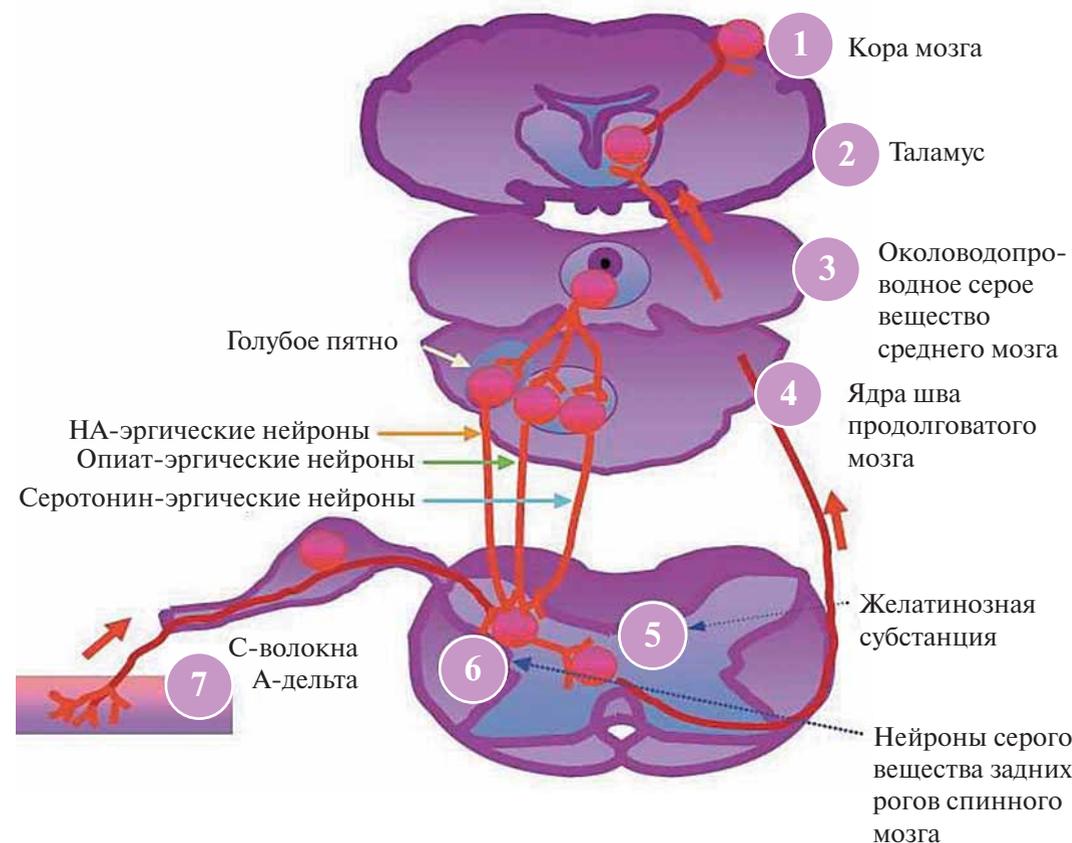
– В патологических условиях от активности АНС во многом зависит выраженность, длительность и в целом тяжесть болевого синдрома.

– Недостаточная функциональная активность АНС может способствовать развитию хронической интенсивной боли даже при слабых ноцицептивных раздражителях (комплексный регионарный болевой синдром, синдром

раздраженного кишечника) или даже без них (головная боль напряжения, мигрень, хроническая пароксизмальная гемикрания).

– Реализация функций нисходящих антиноцицептивных потоков осуществляется главным образом на нейронах заднего рога спинного мозга.

Рисунок 14. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы



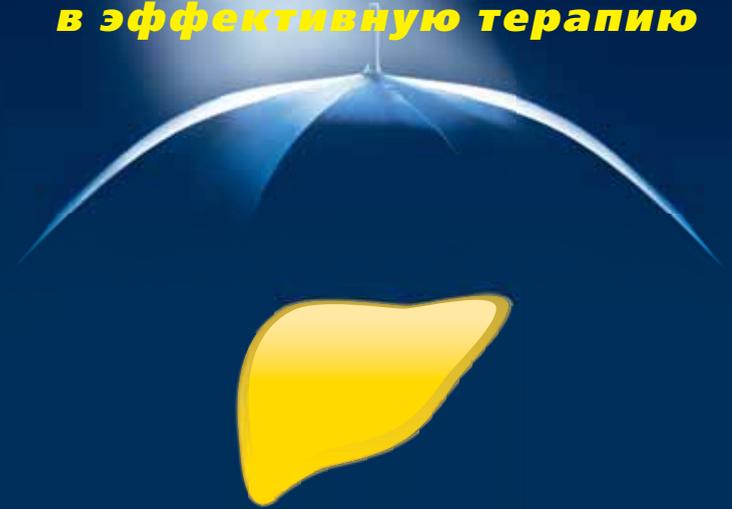
Взаимодействие ноцицептивной и антиноцицептивной систем формирует выработанный эволюцией, **генетически заданный, биологически целесообразный и функционально-подвижный порог боли**, который в здоровом организме адекватен действию лишь непосредственно ноциогенных раздражителей.

Однако *длительно продолжающееся периферическое раздражение* может привести к дисфункции центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем на спинальном и церебральном уровнях, что *обуславливает необходимость максимально быстрого и эффективного устранения периферического компонента формирования боли*.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДЖК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

КОЛОНОСКОПИЯ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

www.endofalk.ru

- ✓ Кратко и доступно для пациента о колоноскопии и подготовке
- ✓ Информация, достаточная для качественной самостоятельной подготовки пациента к исследованию

Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия

Что такое колоноскопия

Разница в плохой и хорошей подготовке

Подготовка толстой кишки к колоноскопии

Какую схему подготовки выбрать

Как приготовить раствор

Как принимать раствор

Как оценить качество подготовки

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия

*Подготовка к исследованию
становится приятной*



Эндофальк №6 = 3 литра раствора
Эндофальк №8 = 4 литра раствора



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Какие известны виды антиноцицепции?

Антиноцицептивная система широко представлена в головном мозге, включает различные нейротрансмиттерные механизмы. Различают несколько видов антиноцицептивной системы, располагающихся и взаимодействующих на разных уровнях нервной системы.

Одной из наиболее важных из них является **эндогенная опиатная система**. Опиатные рецепторы обнаружены в терминалах тонких А-дельта- и С-афферентов, в нейронах задних рогов спинного мозга, а также в ретикулярных ядрах ствола головного мозга, таламусе и лимбической системе. Вскоре после обнаружения опиатных рецепторов были идентифицированы эндогенные морфиноподобные вещества **эндорфины**, воздействующие на эти рецепторы. Наиболее изученными среди эндорфинов являются бета-эндорфин (фрагмент гипофизарного гормона бета-липотропина) и два других пептида: энкефалин и динарфин. Зона среднего мозга содержит наибольшее количество эндорфинов. В спинном мозге главным эндорфином является энкефалин. Считается, что эндорфины, которые называют также эндогенными опиатами, вызывают **анальгетический эффект**, освобождаясь из депозитов и **присоединяясь к специфическим рецепторам нейронов, вовлеченных в передачу болевых импульсов**. Их освобождение может быть стимулировано как периферическими ноцицептивными, так и нисходящими, кон-

тролирующими боль системами. Как указывалось выше, при активации тонких А-дельта- и С-волокон субстанция Р выделяется из терминалей и участвует в трансмиссии болевых сигналов в заднем роге спинного мозга. При этом энкефалины **ингибируют действие субстанции Р**, уменьшая болевые проявления. Кроме того, показано, что дефицит эндорфинов в мозге может отражаться на снижении толерантности к боли или усилению ее выраженности.

Существенным для развития положений об антиноцицептивных системах было изучение и открытие **нисходящих цереброспинальных путей**, контролирующих боль. Нисходящий контроль боли осуществляется различными церебральными системами, которые при помощи коллатералей *связаны с восходящими ноцицептивными путями, образуя* таким образом важную систему *«обратной связи»*. Среди них ведущие места занимают *околоводопроводное, или центральное серое вещество (ОСВ) и ядра шва ствола и среднего мозга*. Именно при электрическом раздражении ОСВ впервые был получен феномен селективного обезболивания (Reynolds D.V., 1969). Анальгетическое действие при активации этой системы реализуется за счет *угнетения восходящего ноцицептивного потока на сегментарном уровне*. При этом происходят торможение ноцицептивных нейронов заднего рога спинного моз-

га, активация нейронов желатинозной субстанции, участвующих в пресинаптическом торможении ноцицептивной информации, стимулируется выброс эндогенных пептидов, действующих на опиатные рецепторы.

Особая роль в антиноцицепции в этих системах принадлежит **серотонину**, нейротрансмиттеру с широким спектром действия. В области ствола головного мозга сосредоточено наибольшее количество серотонинергических нейронов: в ОСВ, большом, центральном и дорсальном ядрах шва. Снижение содержания серотонина приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов, большей частоте развития болевых синдромов. Полагают также, что анальгетическое действие серотонина отчасти может опосредоваться эндогенными опиатами, поскольку серотонин способствует высвобождению бета-эндорфина из клеток передней доли гипофиза.

Важной антиноцицептивной системой является система **нисходящих связей ядер ретикулярной формации ствола головного мозга**. По некоторым данным, стимуляция ретикулярных ядер ствола в значительно большей степени, чем раздражение ядер шва, угнетает передачу ноцицептивной информации в спинном мозге. В отличие от волокон, нисходящих из ядер шва, ретикулоспинальные пути оканчиваются не только в I-V пластине заднего рога, но и в боковом и передних

рогах, что, по-видимому, имеет существенное значение для сопряженной регуляции вегетативной и моторной деятельности при формировании болевого феномена.

Еще одной антиболевого системой является **норадренергическая антиноцицептивная система**. Мощным ядром ствола мозга, оказывающим ингибирующее влияние на болевую передачу, является *locus coeruleus (LC)*, имеющий диффузные проекции в спинной мозг и, в частности, в задние рога. Стимуляция LC ингибирует ноцицептивные ответы в нейронах заднего рога. Эти эффекты блокируются альфа-адреноблокаторами, что позволило сделать вывод о реализации антиболевых реакций через а-адренорецепторы ноцицептивных нейронов задних рогов. Медиатором этого вида ноцицепции является **норадреналин**, который опосредует ингибиторные эффекты не только нейронов LC, но и большого ядра шва и некоторых ретикулярных ядер.

В настоящее время также идентифицирована **гипоталамо-спинальная антиноцицептивная система**, которая берет начало в паравентрикулярном и медиальном преоптическом ядрах гипоталамуса и заканчивается в нейронах желатинозной субстанции, участвующих в «воротном контроле» боли на сегментарном уровне.

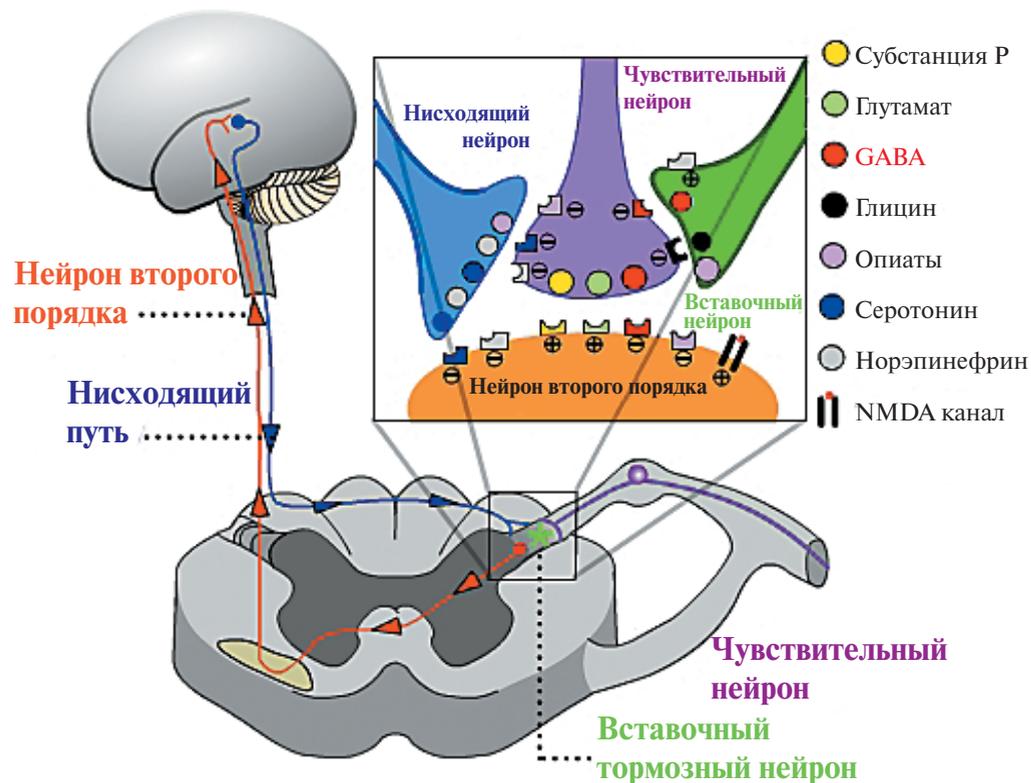
В качестве антиноцицептивной системы рассматривают **афферентные связи ретикулярного таламического ядра**,

стимуляция которого вызывает тормозные импульсы, идущие к другим ядрам зрительного бугра. Увеличение потока афферентной импульсации по таламо-кортикальным путям активирует тормозно-модулирующую систему таламуса.

В последние годы увеличивается количество экспериментальных и клинических работ, показывающих роль пуриновой системы и, в частности, нуклеозида аденозина в контроле боли. Полагают, что при стимуляции сенсорных волокон крупного калибра из

их терминалей в заднем роге спинного мозга высвобождается аденозин-трифосфат (АТФ), который затем экстраклеточно трансформируется в аденозин. Последний, действуя на специфические рецепторы (A1), блокирует ноцицептивную передачу в синапсах тонких сенсорных волокон. Однако оказалось, что в зависимости от дозы аденозин может, напротив, усиливать ноцицепцию. Таким образом, аденозин следует вероятно рассматривать как нейротрансмиттер, оказывающий модулирующее влияние на механизмы формирования боли.

Рисунок 15. Механизмы ноцицептивной модуляции



Различные антиноцицептивные системы работают не изолированно, а взаимодействуя между собой и с другими неспецифическими церебральными системами, регулируют не только болевую чувствительность, но и сопряженные с болью вегетативные, моторные, нейроэндокринные, эмоциональные и поведенческие проявления боли.

Нисходящий ингибиторный контроль от головного мозга является основным в контроле перцепции боли от висцеральных органов. Опиоидергические и серотонинергические нейроны тре-

тьего порядка и норадренергические нейроны второго порядка контактируют с нейронами заднего рога спинного мозга, которые выполняют «воротную» функцию или модулируют восходящую висцеральную афферентацию. Дисфункция механизмов нисходящего контроля, вероятно, играет большую роль в развитии, например, синдрома раздраженной кишки (СРК), функциональной диспепсии (ФД). Нарушение нисходящего контроля может также объяснить и гетерогенность болевых ощущений при желудочно-кишечных заболеваниях (рис. 15).

Как анатомически устроена антиноцицептивная система?

Структурно-функциональная характеристика антиноцицептивной системы:

1. *Первый уровень* представлен комплексом структур *среднего, продолговатого и спинного мозга, к которым относятся серое околосредовое вещество, ядра шва и ретикулярной формации, а также желатинозная субстанция спинного мозга.* Возбуждение этих структур по нисходящим путям оказывает тормозное влияние на «ворота боли» спинного мозга, угнетая тем самым восходящий ноцицептивный поток. Структуры, реализующие данное торможение, в настоящее время объединяют в морфофункциональную «систему нисходящего тормозного контроля», медиаторами которой являются серотонин, а также опиоиды.

2. *Второй уровень* представлен в основном *гипоталамусом*, который 1) оказывает нисходящее тормозное влияние на ноцицептивные нейроны спинного мозга; 2) активирует «систему нисходящего тормозного контроля», т. е. первый уровень антиноцицептивной системы; 3) тормозит таламические ноцицептивные нейроны. Гипоталамус опосредует свое действие через *адренергический и опиоидный нейрохимические механизмы.*

3. *Третьим уровнем* является *кора большого мозга, а именно II соматосенсорная зона.* Этому уровню отводится ведущая роль в формировании активности других структур антиноцицептивной системы и адекватных реакций на повреждающие факторы.

Как функционирует антиноцицептивная система?

Воздействие антиноцицептивной системы осуществляется несколькими путями:

1. *Срочный механизм.* Возбуждается действием болевых стимулов, использует систему нисходящего тормозного контроля. Он быстро ограничивает афферентное ноцицептивное возбуждение на уровне задних рогов спинного мозга. Этот механизм участвует в конкурентной анальгезии (обезболивании), т. е. болевая реакция подавляется, если одновременно действует другой болевой стимул.

2. *Короткодействующий механизм.* Запускается гипоталамусом, вовлекает систему нисходящего тормозного контроля среднего, продолговатого и спинного мозга. Этот механизм ограничивает болевое возбуждение не только на уровне спинного мозга, но и выше, активируется стрессогенными факторами.

3. *Длительнодействующий механизм.* Активируется при длительной боли. Центры его находятся в гипоталамусе. Вовлекается система нисходящего тормозного контроля. Этот механизм ограничивает восходящий поток болевого

возбуждения на всех уровнях ноцицептивной системы, подключает эмоциональную оценку и придает эмоциональную окраску боли.

4. *Тонический механизм.* Поддерживает постоянную активность антиноцицептивной системы. Центры его находятся в орбитальной и фронтальной областях коры. Обеспечивает постоянное тормозное влияние на активность ноцицептивной структуры на всех уровнях. Важно отметить, что это происходит даже при отсутствии боли. Таким образом, с помощью антиноцицептивных структур коры больших полушарий головного мозга можно заранее подготовиться и затем при действии болевого раздражителя уменьшить болезненные ощущения.

Искусственная стимуляция антиноцицептивной системы (путем акупунктуры, введения наркотиков и др.) или снижение активности ноцицептивной системы (путем новокаинизации, разрушения ноцицептивных путей и др.) вызывает исчезновение болей при сохранении патологического процесса или очага.

Каковы основные принципы классификации абдоминальной боли?



«Любое классифицирование имеет превосходство над хаосом».
Клод Леви-Строс, французский социолог

Абдоминальная боль — это субъективное понятие, трудно классифицируемое.

В клинической практике боль классифицируют:

1) по предполагаемым патофизиологическим механизмам;

2) по факторам времени (острая или хроническая, рецидивирующая);

3) по локализации (по топографии пораженного органа);

4) по этиологии (по первичному патологическому процессу, вызвавшему боль).

Таблица 7. Клиническая классификация абдоминальной боли

1	По скорости возникновения и длительности	— острая «хирургическая» («острый живот»); — острая «нехирургическая»; — хроническая органическая, связанная с повреждением или воспалением тканей органа; — хроническая функциональная, связанная с нарушением взаимодействия между головным мозгом и органами ЖКТ
2	По характеру происхождения	— висцеральная; — париетальная (соматическая, перитонеальная, соматоперитонеальная); — отраженная (иррадиирующая); — проекционная; — психогенная
3	По ведущему механизму возникновения	— спастическая; — дистензионная; — ишемическая; — воспалительная; — ретенционная; — обструктивная; — травматическая

Что представляет собой нейрофизиологическая классификация абдоминальной боли?

Она основана на механизмах боли: (нейропатический и психогенный) ноцицептивный и неноцицептивный (табл. 8).

Таблица 8. Патогенез абдоминальной боли

Ноцицептивная боль	Нейропатическая боль	Психогенная боль
— Ноцицептивные стимулы присутствуют всегда	— Ноцицептивные стимулы чаще отсутствуют	— Ноцицептивные стимулы отсутствуют
— Первичная сенситизация ноцицепторов в области повреждения	— Периферическая и спинальная сенситизация	— Прямые и обратные патологические церебро-интестинальные связи
— Вторичная гипералгезия периферических ноцицепторов	— Спонтанная эктопическая активность поврежденных нервов	— Нарушение вегетативно-висцеральной регуляции
— Вторичная центральная сенситизация	— Снижение центральных ингибирующих влияний	— Вторичная гипералгезия ноцицепторов

Ноцицептивная боль связана с раздражением периферических ноцицепторов при наличии очага повреждения и/или патологического процесса в тканях или органах. Независимо от этиологии возникновения боль всегда является результатом функционально-структурных изменений, затрагивающих всю ноцицептивную систему (от тканевых рецепторов до корковых нейронов), в результате которых возникает стойкая гипервозбудимость А-дельта и С-волокон, повышается эффективность синаптической передачи ноцицептивного раздражения.

Невропатическая боль связана с аномальной обработкой сенсорной информации от периферической или

центральной нервной системы, может возникнуть при нарушении не только в периферических чувствительных нервах (например, при невропатиях), но и при патологии соматосенсорных систем на всех ее уровнях от периферического нерва до коры больших полушарий.

Психогенная боль появляется при отсутствии висцеральных или соматических причин или последние играют роль пускового или предрасполагающего фактора.

В реальной жизни эти патофизиологические варианты болевых синдромов часто сосуществуют, но превалирует ноцицептивный механизм.

Какие типы ноцицептивной боли выделяют?

Выделяют четыре подтипа ноцицептивной боли:

- 1) истинная локализованная висцеральная боль;
- 2) локализованная париетальная боль (соматическая);
- 3) иррадиирующая висцеральная боль;
- 4) иррадиирующая париетальная боль.

Париетальная абдоминальная боль (табл. 9) вызывается раздражением ноцицепторов париетальной брюшины, корня брыжейки, мышц брюшной стенки (этот тип боли называют также соматическим, поскольку он наиболее часто является результатом воспаления париетальной брюшины или брыжейки). Проводится быстро-

ми **Ад-афферентными волокнами**, соответствующими спинальными нервами и спиноталамическим пучком в мозг.

Париетальная боль **возникает немедленно** вслед за повреждением и, как правило, **стихает сразу после прекращения действия повреждающего стимула**. Имеет признаки **эпикритической (быстрой) боли**, она острая, резкая, четко локализованная в области патологического процесса, усиливается при кашле и движениях, возбуждает симпатические реакции, отражается на соответствующие сегменты кожи (иррадиирующая париетальная боль) в одном из 4 квадрантов живота (левый верхний, правый верхний, левый нижний, правый нижний), ассоциируется

с постоянным напряжением (ригидностью) мускулатуры брюшной стенки («симптом мышечной защиты»). Для париетальной боли характерны **местная болезненность** при пальпации и **поверхностная чувствительность кожи** при прикосновении.

Эта боль появляется при язвенно-деструктивных пенетрирующих процессах в органах брюшной полости и характерна для воспалительных заболеваний в случае трансмурального поражения стенки органа.

Основными причинами возникновения париетальной боли являются повреждение брюшной стенки и брюшины:

1. *Бактериальное воспаление париетальной брюшины (бактериальный перитонит)*, вызванное распространением патологического процесса на брюшину или прободением воспаленных внутренних органов (острый холецистит, острый аппендицит, некроз кишечника).

2. *Небактериальное (асептическое) воспаление париетальной брюшины* в результате метастазирования по брюшине раковой опухоли (канцероматоз брюшины) или аутоиммунных процессов (полисерозиты).

3. *Химическое раздражение брюшины* в результате попадания в брюшную полость желудочного или панкреатического соков при прободении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатите, панкреонекрозе.

Большинству больных, как правило, необходимо хирургическое лечение.

Для пациента с классической картиной париетальной боли и угрозой «острого живота» характерны нарастающая тяжесть общего состояния, страдальческое выражение лица, бледные с землистым оттенком влажные кожные покровы, заостренные черты лица («маска Гиппократова»). При париетальной боли у пациента, как правило, выражены симптомы интоксикации: тошнота, головокружение, сухость языка, гипотония, частый нитевидный пульс, что сопровождается нарастанием шокового индекса (соотношение частоты пульса и систолического давления, в норме он равен 0,5).

В терапевтической практике наиболее частым механизмом развития боли в животе является ноцицептивная висцеральная боль, вызывается раздражением С-волокон, проводится *экстралемнисковой системой* в мозг (табл. 9).

Висцеральная боль имеет следующие клинические особенности:

1. Повреждения внутренних органов, например разрез, ожог, размозжение, не всегда сопровождаются формированием висцеральной боли. Известно, что в паренхиме печени, селезенки не обнаружены болевые рецепторы, но они имеются в их капсуле.

2. В основе боли не всегда лежит повреждение внутренних органов, например, переполнение полых органов (желудка, прямой кишки) может быть болезненным.

Таблица 9. Сравнительная характеристика висцеральной и париетальной (соматической) боли в животе

Признаки	Висцеральная боль	Париетальная боль
Механизм возникновения	Активация медленных тонких немиелинизированных С-волокон	Активация быстрых миелинизированных А-волокон
Пути проведения болевой чувствительности	Экстралемнисковый путь	Лемнисковый путь
Импульсы, вызывающие боль	Нарушение тонуса гладкой мускулатуры; растяжение капсулы; сосудистые расстройства	Механические; термические; химические
Характер боли	Протопатическая, может быть схваткообразной или тупой	Эпикритическая, острая, чаще с внезапным началом, интенсивная, постоянная, усиливается при изменении положения тела, кашле
Локализация	Разлитая, неопределенная по средней линии	Локальная в месте раздражения
Длительность	От минуты до месяцев (лет)	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, актом дефекации, физической активностью)	Характерна (ритм может быть правильным и неправильным)	Нехарактерна
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере и соответствует пораженному органу	—
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли, часто ближе к средней линии живота	Отчетливо локализована местом больного органа
Кожные гиперестезии	В зонах Захарьина-Геда	Местные
Напряжение брюшной стенки	Нет	При раздражении париетальной брюшины
Участие живота в акте дыхания	Сохранено	Ограничено или отсутствует
Нарастающая интоксикация	Отсутствует	Имеется

3. Боль диффузная и плохо локализованная:

а) по причине меньшего общего количества висцеральных ноцицептивных нервных волокон по сравнению с соматическими,

б) медленно проводящие немиели-

низированные С-волокна протопатической чувствительности составляют наибольшую группу афферентных висцеральных нервов,

с) вследствие отсутствия отдельных сенсорных висцеральных проводящих путей,

д) из-за экстенсивной¹¹ дивергенции¹² ноцицептивных афферентов от внутренних органов в ЦНС (попадая в структуры экстралемнискового пути, болевая афферентация как бы рассеивается по многим структурам головного мозга: продолговатому мозгу, ретикулярной формации, среднему мозгу, таламусу и т. д.).

4. Имеет характерные типичные зоны иррадиации: например, при желчнокаменной болезни — в лопатку, при панкреатите — в спину;

5. Обычно локализована по средней линии (т. к. внутренние органы имеют двустороннюю чувствительную иннервацию от спинного мозга) и тем ниже, чем аборальнее расположена раздраженная область пищеварительной трубки. Пальпация данных областей висцеральную боль не усиливает.

6. Не сопровождается напряжением брюшной стенки («дефансом»), что связано с отсутствием тактильной чувствительности слизистой оболочки внутренних органов и висцерального листка брюшины.

7. Часто сочетается с вегетативными симптомами (тошнота, рвота, понос). Сопровождается эмоциональными нарушениями в виде тревоги,

паники, страха надвигающейся смерти.

8. Хроническая висцеральная боль регистрируется у женщин чаще, чем у мужчин, что связывают с влиянием гормональных детерминантов, таких как эстрогены, прогестерон и тестостерон, на функции органов, а также социальных и психологических факторов.

Локализация висцеральной боли далеко не всегда совпадает с топографическим положением пораженного органа. Боль обычно локализуется в подложечной, околопупочной или надлобковой областях. Это зависит от того, из какой части эмбриональной кишки произошел пораженный орган: передней, средней или задней (рис. 16). При этом боли, происходящие из органов передней кишки, ощущаются в подложечной области, средней — вокруг пупка, а задней — обычно над лобком.

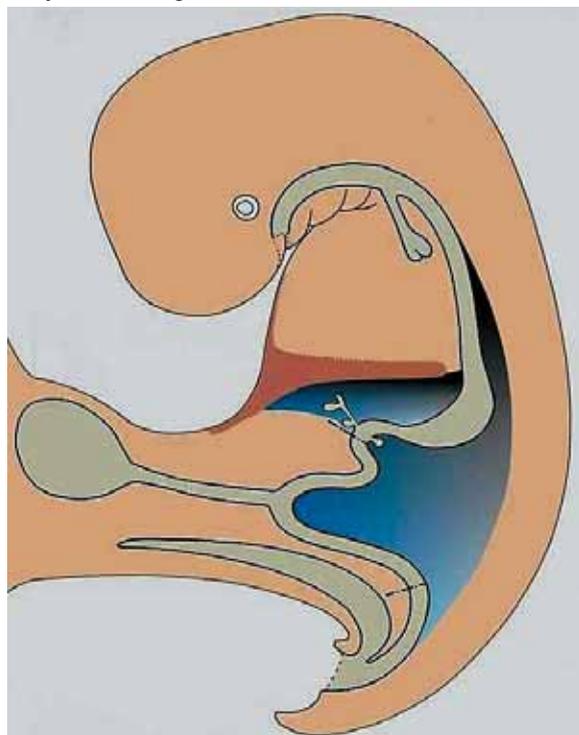
Так, боль при желчной колике обычно локализуется не в области правого подреберья, а в подложечной области. А, например, висцеральная боль из тонкого кишечника всегда проецируется в область пупка (Т 9-11), независимо от того, исходит ли она из петли, лежащей под диафрагмой или лежащей в малом талу. Аналогичным

¹¹ **Экстенсивный** (лат. *extensivus* — «расширяющий, удлиняющий») — чаще всего связанный с количественным, а не качественным изменением.

¹² **Дивергенция** — (от латинского *divergens*, родительный падеж — *divergentis* — «расходящийся в разные стороны»), расхождение, разветвление, отклонение.

образом и боль из поперечной ободочной кишки проецируется в эпигастральную область, хотя этот отдел располагается в верхней части живота. Но все это относится только к чисто висцеральной боли. Как только к ней присоединяется париетальный механизм, локализация боли совпадает с местом локализации патологическо-

Рисунок 16. Первичная кишка



го процесса. Например, на начальных этапах органические заболевания (аппендицит, дивертикулярная болезнь и пр.) могут сопровождаться висцеральной болью, затем, в случае присоединения воспаления брюшины — париетальной с локализацией в месте пораженного органа.

- **Глоточная часть — глубокие отделы полости рта, глотка, дыхательная система**
- **Передняя кишка — пищевод, желудок, начальные отделы двенадцатиперстной кишки**
- **Средняя кишка — 12-перстная кишка (два выпячивания — печень с желчным пузырем и поджелудочная железа) тонкая, слепая, восходящая и поперечная ободочные**
- **Задняя кишка — нисходящий и сигмовидный отделы ободочной кишки, прямая кишка**

Отсутствие четкой топографической проекции обусловлено также тем, что висцеральные органы иннервируются двусторонне (в т. ч. и аппендикс), получают чувствительные волокна всегда из нескольких корешков и обширность их перекрещивания индивидуально варьируется.

Кроме того, локализация висцеральной боли зависит от феномена «отраженных болей» — автоматической ложной локализации висцеральных болей мозгом в участках тела или органах, удаленных от места болевой стимуляции. Закономерности возникновения отраженных болей связаны с сегмен-

тарным характером спинальной иннервации, который формируется еще в эмбриональный период.

Переход висцеральной боли в париетальную является тревожным признаком, указывающим на переход патологического процесса с одного из внутренних органов на париетальную брюшину.

Примером перехода висцеральной боли в париетальную является течение острого аппендицита. В начале заболевания, когда воспаление ограничивается самим червеобразным отростком, больной чувствует разлитую тупую боль вокруг пупка, в это время нет напряжения мышц брюшной стенки. При переходе воспаления на брыжейку червеобразного отростка и париетальную брюшину боль локализуется в правой подвздошной области, становится острой, появляются напряжение мышц и болезненность при пальпации в правой подвздошной области.

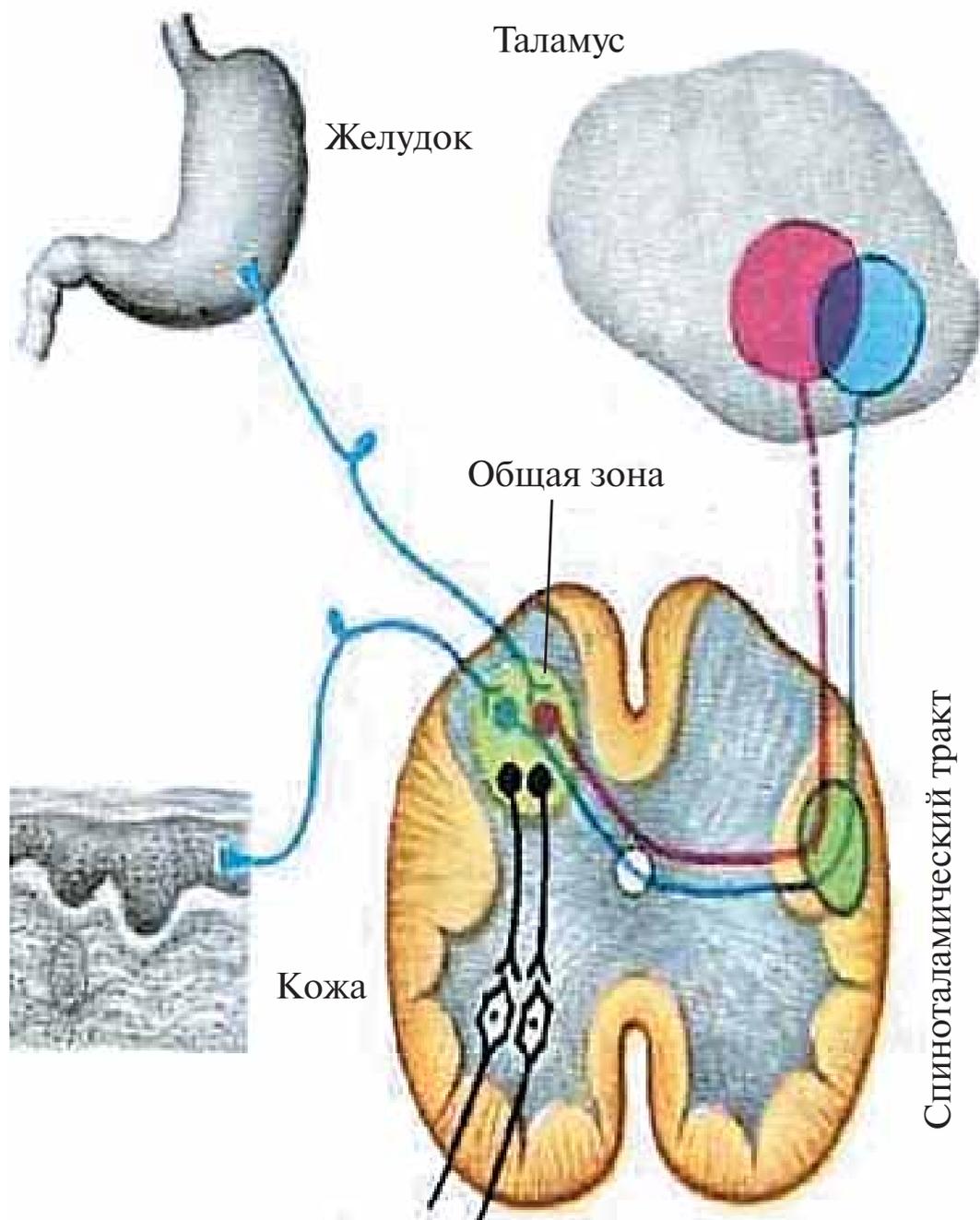
Иррадирующая (отраженная) боль возникает при повреждении А-дельта и С-волокон внутренних органов; передается на участки поверхности тела, которые имеют общую корешковую иннервацию с пораженным органом **брюшной полости**, локализуется в области соответствующего дерматома — зоны Захарьина-Геда (например, боль в области правой лопатки при холецистите). Она возникает в тех случаях, когда импульс ноцицептивной боли чрезмерно интенсивен (например, про-

хождение камня) или при анатомическом повреждении органа (например, ущемление кишки). Как правило, больные локализуют эту боль на поверхности туловища и/или более глубоко в мышцах (рис. 17).

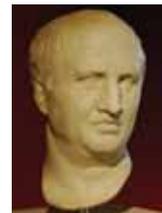
Механизм отраженных болей окончательно не выяснен. Существует несколько гипотез. Согласно одной из них, патологические импульсы от внутренних органов, поступая в задний рог спинного мозга, возбуждают проводники болевой чувствительности соответствующих дерматомов, куда и распространяется боль. В соответствии с другой гипотезой, афферентация от висцеральных тканей по пути к спинному мозгу переключается на кожную ветвь и антидромно вызывает повышение чувствительности кожных болевых рецепторов, что реализует в соответствующей зоне явления гипералгезии и гиперестезии. Третий вариант предполагает, что от клетки спинномозгового ганглия отходят две ветви: одна к внутреннему органу, другая к коже. Поэтому висцеральная болевая афферентация может ошибочно восприниматься как раздражение ноцицепторов соответствующих кожных дерматомов.

Проекционная боль возникает в результате раздражения или повреждения нервных структур, обеспечивающих проведение болевых сигналов (например, сдавление спинномозговых нервных корешков приводит к ощущению боли в иннервируемой области тела).

Рисунок 17. Механизм формирования отраженных болей



В чем принципиальная разница между острой и хронической болью в животе?



«Если боль мучительна, она не продолжительна, а если продолжительна, то не мучительна».
Цицерон Марк Туллий, древнеримский философ

Острая и хроническая абдоминальные боли имеют разные нейропатфизиологические механизмы развития и различные клинические проявления.

Острая боль – нормальная, предсказуемая *физиологическая реакция* на неблагоприятные химические, термические, механические *повреждающие стимулы*, связанные с хирургическим вмешательством, травмой или острым заболеванием.

Острая боль в животе – один из первых и важнейших симптомов острых хирургических заболеваний внутренних органов. Острые боли могут быть вы-

званы как возникновением нового заболевания, например аппендицита, так и внезапным обострением хронического заболевания, например перфорацией длительно существующей хронической язвы желудка или развитием гангренозного холецистита у пациента с желчнокаменной болезнью.

Под «острой» понимают **боль в животе**, которая **появляется сразу после повреждения** париетальных и/или висцеральных ноцицепторов. По скорости развития и продолжительности острые абдоминальные боли подразделяют на мгновенно, быстро и медленно возникающие (табл. 10).

Таблица 10. Основные причины острых болей в животе

Боли с острым началом: в течение нескольких секунд или минут	Боли с постепенным началом: в течение минут, часов или (реже) дней
Перфоративная язва желудка или 12-ПК	Острая задержка мочи
Внутрибрюшной разрыв абсцесса или гематомы	Острый аппендицит
Разрыв пищевода	Острый холецистит
Нарушенная внематочная беременность	Острый панкреатит
Разрыв аневризмы брюшного отдела аорты	Перфорация опухоли (чаще толстой кишки)
Гематома влагалища прямой мышцы живота	Дивертикулит
Разрыв межпозвоночного диска	Мезентериальный лимфаденит
Редко:	Сальпингоофорит
Острый аппендицит	Опухоль или некроз тонкой кишки
Острый холецистит	Низкая механическая тонкокишечная непроходимость
Камень мочеочеточника	

В зависимости от локализации активированных рецепторов острую боль подразделяют на париетальную (соматическую), висцеральную и отраженную.

Острая соматическая боль связана с раздражением *париетальных афферентных А-дельта ноцицепторов*. Брюшина и париетальные серозные оболочки имеют собственную париетальную иннервацию, схожую с иннервацией кожи. Поэтому боль от этих структур всегда острая и высокой интенсивности. Пищевод, прямая кишка также имеют и соматическую иннервацию. Главной афферентной «магистралью» острых абдоминальных болей является лемнисковая (неоспиномоталамическая) система, обеспечивающая точную локализацию и дискриминацию¹³ интенсивности поражения.

Париетальная боль всегда по интенсивности превосходит острую висцеральную боль. Еще в «доанестиологическую эпоху» хирурги обратили внимание, что разрезы кишки менее болезненны, чем рассечение пристеночного листка брюшины.

Острая висцеральная боль развивается отсрочено, постепенно, топографически не четко проецируется на поврежденный орган. Характерным для острой висцеральной боли является запуск вегетативных и соматических

рефлексов, вызывающих общие и локальные вегетативные симптомы, гипералгезию и мышечные спазмы.

Острое повреждение или воспаление внутренних органов ассоциируется не только с первичной активацией *С-волокон* («молчание» ноцицепторы), но и нарушением нормального паттерна¹⁴ их моторики и секреции, что, в свою очередь, резко изменяет среду вокруг рецепторов и приводит к их сенситизации. При этом может происходить передача сигналов от поврежденного органа к другим органам (висцеро-висцеральная гипералгезия) или к проекционным зонам соматических тканей (висцеро-соматическая гипералгезия). *Висцеральная гипералгезия* поддерживает длительную активацию спинальных рефлексов, что ведет к нарушению автономной регуляции и функции внутренних органов. *Длительно продолжающееся периферическое раздражение* может привести к *дисфункции центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем* на спинальном и церебральном уровнях, что *обуславливает необходимость максимально быстрого и эффективного устранения периферической боли*.

Стимулами висцеральной боли могут быть образование и накопление в поврежденном органе аллогенных субстанций (кинины, простагландины,

гидрокситриптамин, гистамин и др.), ненормальное растяжение или сокращение гладкой мускулатуры полых органов, растяжение капсулы паренхиматозного органа (печень, селезенка), аноксия гладких мышц, тракция или компрессия сосудов; зоны некроза органов, воспалительные процессы.

При острой абдоминальной боли важно максимально быстро решить два вопроса: 1) необходимость экстренного оперативного вмешательства, 2) адекватное обезболивание.

Хроническая боль — это боль, которая «оторвалась» от основного заболевания и приобрела «надорганый» характер. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает *хроническую боль* как «...боль, которая *продолжается сверх нормального периода заживления*». Существуют различные подходы в оценке длительности хронической боли. По мнению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, наиболее подходящим сроком является 3 месяца.

Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Характерной чертой болевого синдрома являются феномены **периферической и центральной сенситизации**, сопровождающиеся развитием первичной и вторичной гипералгезии *с извращенным восприятием неноцицептивных стимулов*, за пределами очага

повреждения, воспринимаемых как ноцицептивные.

Хроническая боль в последние годы стала приобретать статус не только синдрома, но и отдельной нозологии. Ее формирование индуцируется интенсивностью периферического ноцицептивного воздействия, но клинические проявления хронической боли и ее психофизиологические корреляты в большой степени определяются влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных и культуральных факторов.

Применительно к желудочно-кишечному тракту эти изменения обусловлены нарушением взаимодействий между больным органом-мишенью и нейро-гуморальными регуляторными системами.

Хроническая абдоминальная боль — это сложный синдром, целый комплекс местных, неврологических, нейропсихических и других признаков, отражающих серьезное заболевание всего организма, сопровождающийся резким ухудшением качества жизни и требующий многонаправленной коррекции.

Вариантом хронической боли являются психогенные боли, где периферический фактор может отсутствовать (табл. 8), либо играть роль «запускающего» или предрасположенного механизма, определяя, таким образом, выбор «болевого» органа (пищевод, желудок, кишка и т. д.).

Весьма актуальной в клинической практике является проблема маски-

¹³ Дискриминация — лат. *discriminatio*, «различаю».

¹⁴ Паттерн (англ. *pattern*, «шаблон») — модель, система, структура.

рованной депрессии, где **хроническая боль выступает одной из масок депрессии**, приводя этих пациентов чаще к терапевтам и гастроэнтерологам, нежели к психиатрам. При существовании различных взглядов о тесной связи хронической боли и депрессии наиболее признанными являются представления об общих нейрхимических механизмах этих двух феноменов. Речь идет о моноаминергических системах при доминирующей роли серотонинергических механизмов. Недостаточность последних может служить общей основой для формирования хронических алгических и депрессивных про-

явлений. Это положение получило свое подтверждение в положительных результатах лечения хронических болевых синдромов антидепрессантами, механизмом которых является ингибирование обратного захвата серотонина (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина).

Наряду с этим следует отметить, что абдоминальная боль может возникнуть вторично у больного, страдающего депрессией, и, наоборот, депрессивные нарушения нередко формируются у больных с хронической болью.

Как выбирается больной орган при психогенных болях?



Знаете, говорят, когда у человека что-то болит, кошки ложатся на больное место... Вот мой кот спит исключительно у меня на животе. Я немного волнуюсь. Он что-то знает.

Из разговора пациента на приеме у гастроэнтеролога

В контексте психогенных болей весьма важной и интересной является так называемая проблема выбора органа, т. е. выявление факторов, определяющих локализацию боли. Попытки объяснения локализации боли в зависимости от эмоции (например, отвращение — боли в пищеводе, страх — боли в животе, обидчивость — боль в желудке) представляются любопытными, но малообоснованными.

Резюмируя существующие взгляды по этому поводу, можно обозначить три группы факторов, в той или иной сте-

пени определяющих зону возникновения боли.

1. *Перенесенные заболевания*, операции или наличие незначительных (чаще всего резидуальных) изменений со стороны органов данной зоны. Наиболее часто речь идет о перенесенном гастрите, панкреатите, заболеваниях желчевыводящих путей и т. д.

2. Связь вышеуказанных факторов с *фиксацией внимания* к данной зоне и, что самое главное, фигурирование данной области в структуре психологического дистресса, конфлик-

та (жизненные события отражаются в конечном итоге на ощущениях боли). Например, операция холецистэктомии с удалением конкрементов при полной уверенности пациента в наличии у него серьезного заболевания печени, от которого умер несколько раньше родственник или близкий знакомый и т. д., влечет за собой боли в области живота. «Боли в желудке» у больного с многолетним, но не подтвержденным диагнозом «гастрит», к которым присоединились диспепсические расстройства, расцененные врачами и самим пациентом как

обострение «заболевания желудка», приводят к развитию психогенной гастралгии.

3. *Включение* определенных *местных факторов*, характерных для данной системы или органа. Например, усиленное проглатывание воздуха (аэрофагия) приводит к появлению болей распирающего характера в животе, в последующем осложненных фиксацией внимания на данной области, формированием определенных представлений и ипохондрических конструкций о возможном серьезном заболевании.

Какие клинические корреляции характерны для висцеральной боли?



«Познание болезни есть уже половина лечения».

М.Я. Мудров, основоположник российской терапевтической школы

Важными клиническими характеристиками висцеральной абдоминальной боли являются характер, локализация, иррадиация, длительность, ритм, периодичность и причинные факторы, вызывающие, усиливающие или облегчающие.

Характер. Человеческая речь знает множество определений, характеризующих качество, окраску, оттенок болевого ощущения. Русский язык насчитывает не один десяток эпитетов, оценивающих болевое чувство. Па-

циенты говорят о боли острой, тупой, колющей, режущей, тянущей, гложущей, давящей, буравящей, дергающей, пульсирующей, стучащей, жгучей, пронизывающей, сверлящей, стреляющей, мозжащей, грызущей, ноющей, глухой, тихой, монотонной, мгновенной, молниеносной. Словесное описание боли имеет сравнительно небольшую диагностическую ценность.

Локализация. Как уже было сказано, локализация висцеральной боли является не точной и не всегда соответству-

ет расположению больного органа. Тем не менее в классических случаях все же наблюдается определенное совпадение между локализацией боли и топографическим положением пораженного органа (табл. 11).

Таблица 11. Локализация абдоминальной боли

Преимущественная локализация	Пораженные органы
Правый верхний квадрант живота	Печень, желчный пузырь, желчный проток, двенадцатиперстная кишка, головка поджелудочной железы, печеночный угол ободочной кишки, необычно расположенный червеобразный отросток, правая почка и мочеточник, правое легкое и плевра
Левый верхний квадрант живота	Желудок, поджелудочная железа (хвост), селезенка, селезеночный угол ободочной кишки, левая почка и мочеточник, левое легкое, плевра, сердце
Правый нижний квадрант живота	Червеобразный отросток, терминальный отдел подвздошной кишки, слепая и восходящая ободочная кишка, правая почка и мочеточник, правый яичник, аномально расположенная сигмовидная кишка (чаще у пожилых и стариков)
Левый нижний квадрант живота	Нисходящая и сигмовидная кишка, левая почка и мочеточник, левый яичник
Околопупочная область	Тонкая кишка, поперечная ободочная кишка, поджелудочная железа, червеобразный отросток (медиальное расположение), сосуды брюшной полости
Паховая и лобковая область	Прямая кишка, женские половые органы, мочевого пузыря

Иногда боль в зоне иррадиации воспринимается больным сильнее, чем боль основной локализации.

Большое значение имеет *атипичная локализация боли*, как, например status gastralgicus при остром инфаркте миокарда или, наоборот, боль за грудиной при заболеваниях пищевода. Нетипичная локализация боли в правом подреберье, правой подвздошной области или поясничной области может встречаться при хроническом панкреатите. Разлитая боль в верхней

части живота бывает в первые сутки острого аппендицита, при почечной колике. Описаны случаи боли в животе при острой пневмонии. Разлитая или перемещающаяся боль может быть также связана с близким анатомическим соседством разных органов, одновременно вовлеченных в патологический процесс (соседство двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и поджелудочной железы при желчнокаменной болезни или хроническом панкреатите).

Иррадиация. Типичная иррадиация висцеральной боли во многих случаях помогает более точно определить пораженный орган брюшной полости, являющийся источником болезненных ощущений:

а) *вверх от эпигастриальной области* — боль при процессах в нижнем отделе пищевода, в кардии или в верхней части желудка (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы может быть принята за стенокардию, если не обратить внимания на ее связь с положением тела, с приемом пищи, с напряжением).

б) *в правое подреберье* — боль при язве малой кривизны, при язве пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки, при заболеваниях желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы.

в) *под правую лопатку* — боль при заболевании желчного пузыря.

г) *в левое подреберье или под левую лопатку* — боль из тела и хвоста поджелудочной железы, при язве на задней стенке желудка, при обструкции привратника, при карциноме толстой кишки, реже при заболеваниях желчного пузыря.

д) *в межлопаточную область* — боли при эзофагите и язве пищевода, при камнях в ductus cysticus, при поражении малого сальника язвой желудка.

е) *в плечо* — боль при заболеваниях диафрагмы и поддиафрагмальной области, например при грыже пище-

водного отверстия диафрагмы, поддиафрагмальном абсцессе, абсцессе печени, инфаркте селезенки, интерпозиции толстой кишки (синдром Чиледити), при перфорации гастродуоденальной язвы, остром панкреатите (скорее, в левое плечо), остром холецистите или камне в ductus cysticus (в правое плечо). Боль здесь передается диафрагмальным нервом и поэтому называется френическим синдромом; через plexus brachialis может иррадиировать далее в верхнюю конечность.

ж) *в спину* (между 8-м и 12-м остистыми отростками) — боль при заболеваниях поджелудочной железы (в особенности тела поджелудочной железы), при язве на задней стенке луковицы.

з) *в крестец* — боль при гинекологических заболеваниях.

и) *в паховую область*, в направлении паховой области — боль из почек, из мочеточников и при патологическом изменении области musculus psoas (гематома, абсцесс). При «псоатическом синдроме» отмечается также сгибание нижней конечности (сокращение musculus psoas).

Длительность является более характерной для типа заболевания, чем для органа. Боль, вызванная судорогой, длится секунды или минуты; боль при раздражении слизистой или при прохождении камней — часы; при воспалении — дни, при язве — недели, при расстройстве нервно-гуморальной регуляции — месяцы и годы.

Временные показатели степени и характера боли могут помочь врачу правильно поставить диагноз. Острая боль в животе, длящаяся более 6 часов, обычно свидетельствует о хирургической патологии. Хроническая боль при дуоденальной язве в большинстве случаев не возникает до завтрака, а появляется позже, через 1-2 часа после очередного приема пищи. Боли при остром аппендиците, как правило, усиливаются в течение 12 часов без ремиссии. Кишечная непроходимость чаще всего сопровождается спастическими болями в сочетании с безболевными периодами. Постоянная боль может быть свидетельством ишемии кишечника: либо первичной как следствие сосудистых нарушений, либо вторичной — из-за странгуляционной непроходимости.

Ритм. Ритмом боли называют появление и исчезновение боли в течение дня. Для висцеральной боли характерна ритмичность, поскольку она связана с функциональной активностью органа. Ни один из органов пищеварения не функционирует непрерывно, и поэтому боль, исходящая из них, не может быть постоянной. В противоположность этому *постоянство боли указывает на ее париетальное происхождение* (например, постоянной бывает боль при воспалении брюшной стенки, при воспалении брюшины или корешковая боль; постоянная боль при остром аппендиците или холецистите свидетельствует о том, что воспаление распространяется на брюшину; посто-

янная боль при язве указывает на пенетрацию в лежащие глубже структуры).

Ритм висцеральной боли бывает *правильным или неправильным*. Так, например, болезненные спазмы кишечника при раздражении толстой кишки и при спастическом запоре или боли при дискинезии желчного пузыря возникают когда угодно с неправильными интервалами в зависимости от момента раздражения органа.

Некоторые заболевания характеризуются настолько типичной ритмической болью, что этот признак сам по себе позволяет поставить диагноз. Типичным примером висцеральных ритмических болей являются **колики**. В клинической практике чаще встречаются больные с желчной (обтурация камнем шейки желчного пузыря или желчного протока, дисфункция сфинктера Одди) и кишечной коликой (синдром раздраженного кишечника, непроходимость кишечника, острые воспалительные заболевания кишки, свинцовая колика).

Боль коликообразного типа возникает при усилении перистальтики полых органов, пытающихся таким образом преодолеть препятствие при угрозе непроходимости, что приводит к повышению давления в полой органе и растяжению его стенки. Нарушение моторно-эвакуаторной функции проявляется в виде схваткообразных болевых ощущений, нарастающих и убывающих в своей интенсивности. Болевой приступ имеет подъем, вершину и сни-

жение; весь цикл длится от доли минуты до нескольких минут. В том случае, когда просвет небольшого органа (например, проток желчного пузыря) полностью блокируется (например, камнем), то периодические боли постепенно сменяются постоянными болевыми ощущениями, связанными с присоединением воспаления.

Факторы, усиливающие или уменьшающие боль. В эту группу входит большое число диагностических признаков. Например, появление боли при глотании свидетельствует о поражении пищевода; боль уменьшается или даже исчезает после приема антацидов при пептической язве; боль при дуоденальной язве может прекратиться после приема пищи. Какие-либо движения обычно усиливают боль при перитоните, тогда как больные со стенозом полых органов стремятся принять наименее болезненные позы. Боль при раке поджелудочной железы, вовлекающем забрюшинное пространство, может усиливаться в положении лежа на спине и уменьшаться в положении сидя или при наклоне вперед. В клинической практике часто используется назначе-

ние пациентам антацидных, спазмолитических препаратов или специальной диеты как для установления точного диагноза, так и для облегчения состояния больного.

Дополнительные симптомы и признаки. Ноцицептивная абдоминальная боль практически всегда сопровождается симптомами, свидетельствующими о нарушениях функции органов желудочно-кишечного тракта: дисфагия, изжога, тошнота, рвота, диарея, отсутствие стула, недержание кала, избыточное газообразование, вздутие живота и т.д.

Условия, провоцирующие боль. Необходимо уточнить обстоятельства возникновения боли. Например, изжога при рефлюксной болезни появляется при горизонтальном положении больного после приема пищи. Эмоциональное напряжение может усиливать боли при пептической язве или сочетается с синдромом раздраженного кишечника. Приступообразная ангиоспастическая или постепенно развивающаяся стеногическая боль обычно возникает или усиливается на высоте пищеварения.

Какие признаки абдоминальной боли позволяют заподозрить органическое заболевание желудочно-кишечного тракта?

На практике вероятность органической причины, вызывающей висцеральную боль, намного выше при **наличии симптомов «тревоги»**, что и обуславливает необходимость детально-

го обследования больного. К симптомам тревоги относят:

— ночной характер боли, пробуждающей ото сна;

- дебют симптомов в возрасте после 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе онкологических или других органических заболеваний (например, язвенного колита, болезни Крона, глютеновой энтеропатии и др.);
- лихорадку, немотивированную потерю массы тела, дисфагию, примесь крови в кале, рвотных массах, гематохезис;
- отклонения, выявленные при непосредственном обследовании больного (гепатомегалия, спленомегалия, периферическая лимфаденопатия и т. д.);
- изменения лабораторных показателей мочи и крови, положительную реакцию кала на скрытую кровь;
- изменения, обнаруженные с помощью инструментальных исследований (конкременты в билиарном тракте, дивертикулы толстой кишки, расширенный общий желчный проток и т. д.)

Какие признаки позволяют предположить связь абдоминальной боли с функциональными гастроинтестинальными нарушениями?

- Продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев с периодическим усилением или ослаблением.
 - Преимущественно боль носит дневной характер, редко возникает во время сна (за исключением билиарной боли при функциональном расстройстве желчного пузыря).
 - Отсутствие органической патологии или выраженного морфологического субстрата при проведении стандартных методов обследования.
 - Множественный характер жалоб при общем удовлетворительном состоянии без заметного прогрессирования.
 - Участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании симптомов, частые психоневротические изменения (тревога, страх, депрессия, ипохондрия).
 - Связь начала и/или обострений заболевания с психологическим стрессом.
- При функциональных заболеваниях механизмы формирования боли различны и могут носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается с иррадиирующим и/или психогенным механизмами.

Как в Римских критериях IV классифицируются функциональные желудочно-кишечные расстройства взаимодействия «кишка – мозг» с синдромом абдоминальной боли?



«Ошибочно предполагать, будто все люди обладают одинаковой способностью чувствовать».

Эрих Мария Ремарк «Три товарища»

Эксперты Римских критериев IV рекомендуют функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) классифицировать по топографо-анатомической локализации гиперсенситивных ноцицепторов (табл. 12).

Таблица 12. Классификация функциональных желудочно-кишечных расстройств Римского IV консенсуса

A. Расстройства пищевода	A1. Функциональная боль в грудной клетке A2. Функциональная изжога A3. Рефлюксная гиперсенситивность
B. Гастродуоденальные расстройства	B1b. Эпигастральный болевой синдром
C. Расстройства кишечника	C1. Синдром раздраженного кишечника
D. Центральное-опосредованные желудочно-кишечные болевые расстройства	D1. Центральное опосредованный синдром абдоминальной боли D2. Наркотический кишечный синдром/Опиоид-индуцированная желудочно-кишечная гипералгезия
E. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	E1. Билиарная боль E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди
F. Аноректальные расстройства	F2. Функциональная аноректальная боль F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль

СРК служит своеобразным «эталонным» для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку является наиболее распространенной и изученной патологией.

Почему висцеральная гиперчувствительность считается ключевым патофизиологическим механизмом в развитии симптоматики СРК?



В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник».

Ось «головной мозг–кишечник» представляет собой двунаправленную разветвленную коммуникационную сеть (табл. 13), которая посредством нейро-иммунно-эндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитив-

Таблица 13. Основные составляющие двунаправленной коммуникационной оси «головной мозг–кишечник»

Ось «нейроэндокринная система–кишка»	Ось «кишка–нейроэндокринная система»
<ul style="list-style-type: none"> Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол) 	<ul style="list-style-type: none"> Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахаля Энтерохромоаффинные клетки (серотонин 5НТ, семейство хромогранinov) Иммунные клетки Микробиота

Согласно концепции, предложенной экспертами Римского комитета IV, висцеральная гиперчувствительность – нарушение сенсорных афферентных и эфферентных связей между ЦНС и ЖКТ, рассматривается в качестве

Я думаю чувством, а чувствую кишками.
Из диалога внутренних органов с мозгом

ных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь, висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека.

Нарушение церебро-энтеральных взаимодействий составляют патофизиологическую основу формирования висцеральной гиперчувствительности при СРК.

первичного патофизиологического механизма СРК, который обуславливает возникновение и интенсивность боли и следующих за ней нарушений моторики, составляющих клинические симптомы заболевания.

Висцеральная гиперчувствительность может постепенно нарастать у больных с ФГИР и в таком случае называется сенситизацией. *Гиперсенситивность и сенситизация могут усиливаться на всех уровнях оси «головной мозг–кишка»*. Повреждение висцеральной чувствительности обеспечивает болезненное восприятие даже подпорогового гастроинтестинального регуляторного импульса.

Таблица 14. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности

Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности	Компоненты висцеральной гиперчувствительности
<ul style="list-style-type: none"> Нарушение рецепции – восприятия ноциогенных стимулов. Нарушение трансмиссии (трандукции и модуляции) ноцицептивных сигналов по системе чувствительных нервов. Нарушение перцепции – восприятия передаваемых импульсов конкретной личностью с ее индивидуальными особенностями и формирование ощущения боли 	<ul style="list-style-type: none"> Гипералгезия – снижение порога восприятия боли. Аллодиния – более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия. Гиперсенситивность – повышенная болевая чувствительность к повторяющимся болевым и неболевым стимулам

У больных СРК болевой порог в 3 раза меньше, чем у здоровых лиц. По современным представлениям это связано с тем, что периферические раздражители (например, растяжение стенки кишки при проведении баллонно-дилатационного теста) вызывают перевозбуждение большего количества, чем в норме, спинальных нейронов с последующим формированием болевых ощущений. В дальнейшем в возникновении симптоматики у больных СРК большое значение имеет следовая память, когда при обычном наполнении кишки возникает боль. При этом у больных с СРК может быть нарушен также и процесс нисходящего (т. е. обу-

Феномен формирования висцеральной гиперчувствительности базируется на нарушениях механизмов передачи болевого импульса от кишки к мозгу, таких как увеличение частоты передаваемых сигналов от органа, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг или усиление сигнала в головном мозге (табл. 14).

словленного влиянием коры головного мозга) подавления восприятия боли. Болевые ощущения могут вторично приводить к возникновению других изменений функции кишечника: к запору, поносу, вздутию.

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что при СРК как тонкая, так и толстая кишка проявляют повышенную реактивность в отношении различных стимулов, включая лекарственные препараты, стресс, баллонное растяжение и даже еду.

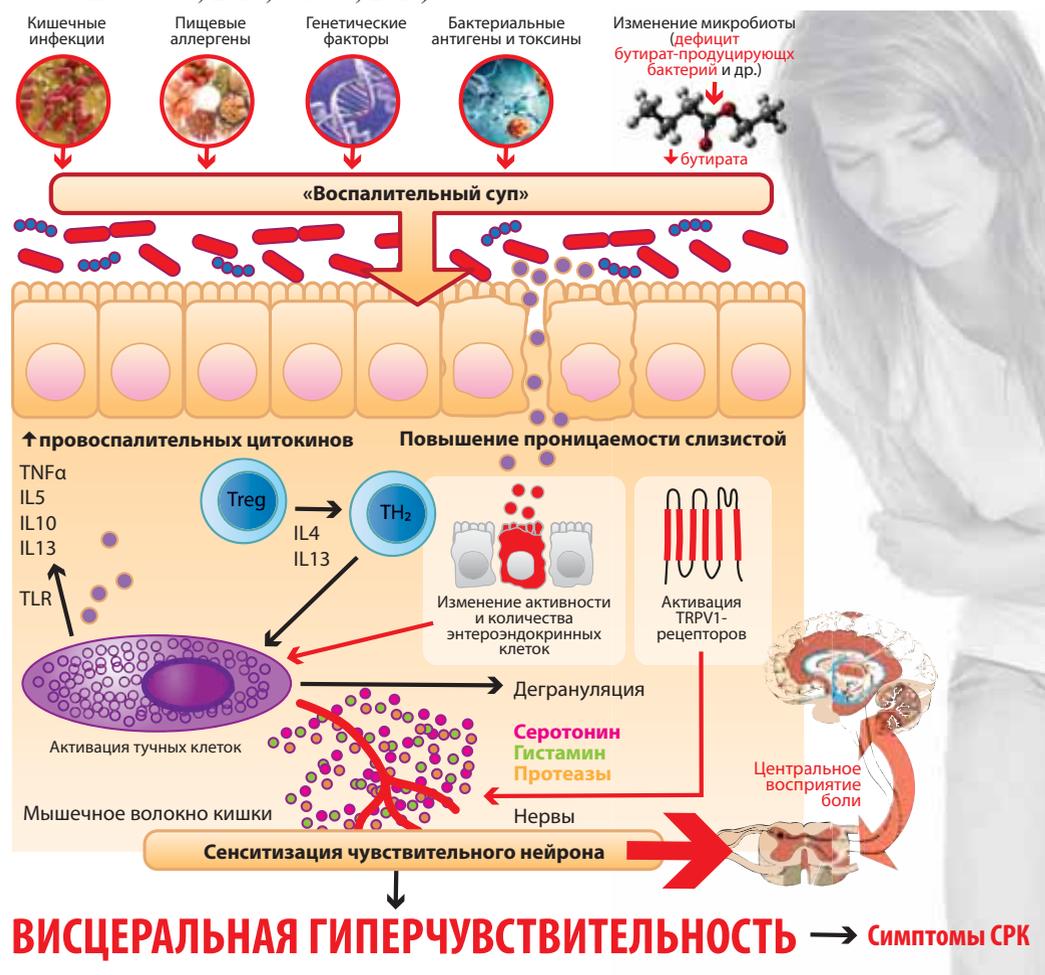
При СРК выраженность висцеральной гиперчувствительности четко коррелирует с тяжестью симптомов заболе-

вания, в первую очередь с интенсивностью болевого синдрома. В связи с этим большинством исследователей **висцеральная гиперчувствительность предложена в качестве «биологического маркера» СРК.**

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности является воздействие так называемых сенси-

билизирующих факторов, среди которых рассматриваются генетическая предрасположенность и окружающая среда, психоневрологические нарушения и изменения физиологии ЖКТ (чувствительность, воспаление/иммунная дисфункция, кишечная проницаемость, моторика, нарушенная бактериальная флора) (рис. 18).

Рисунок 18. Патогенез формирования висцеральной гиперчувствительности (адаптировано Gerald J Holtmann, 2016, Vanner, 2016)



Как было доказано, что висцеральная гиперчувствительность играет основную роль в формировании болевых ощущений при функциональных желудочно-кишечных расстройствах?

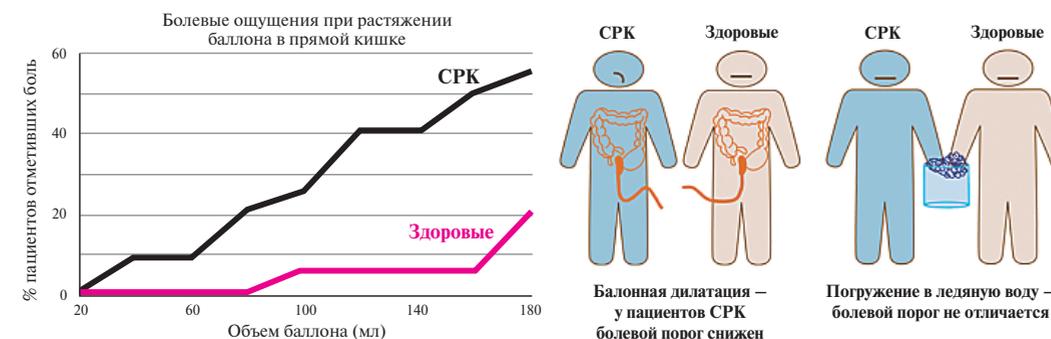
Как известно, при отсутствии патологических изменений обычное растяжение или сокращение полого органа не ощущается человеком.

Гипотеза о том, что причиной «функциональных» жалоб может быть низкий сенсорный порог, была обоснована приблизительно 40 лет назад.

Исторически важную роль в понимании висцеральной гиперчувствительности сыграло исследование J. Ritchie, опубликованное в журна-

ле Gut в 1973 году. В этом исследовании 67 пациентам с СРК и 16 лицам контрольной группы через сигмоскоп на глубину 35 см вводился баллон с накачиваемым воздухом. При раздувании 60 мл воздуха боль ощущали 55% пациентов с СРК и 6% лиц контрольной группы. Таким образом, пониженный порог восприятия боли наблюдался при наличии СРК почти в 10 раз чаще, чем при его отсутствии (рис. 19).

Рисунок 19. Сравнение изменения болевых порогов у пациентов СРК и здоровых лиц (Whitehead WE., 1980, Cook I.J., 1987)



С тех пор большое количество исследований подтвердили, что ректальное растяжение является более чувствительным и вызывает неотложные позывы на дефекацию или боль у больных СРК при более низ-

ких объемах растягивающего баллона, чем у пациентов контрольной группы. Выяснилось, что на появление боли влияет не только материал надувающегося баллона, но также и, что более важно, режим повышения

его объема. Непрерывное увеличение объема вызывает аккомодацию прямой кишки, в то время как прерывистое растяжение нет. Проявление гиперчувствительности намного чаще регистрируется у пациентов при прерывистом растяжении, чем при постоянном. В одном из исследований при оценивании перцепции в нисходящей кишке было выявлено отсутствие разницы в пороге кишечного растяжения между диарейным и запорным типами СРК.

Сначала при изучении висцеральной гиперчувствительности считали, что повышенная перцепция при СРК преимущественно локализуется в сигмовидной и прямой кишке. Однако дальнейшие исследования показали, что висцеральная гиперчувствительность имеет диффузный характер. Интересно, что эта ги-

перчувствительность может также включать пищевод, желудок и, следовательно, является проявлением общей дисфункции ЖКТ или его иннервации.

Имеется большое количество исследований, доказывающих, что чувствительность С-рецепторов слизистой оболочки может быть повышена, например, воздействием жирных кислот с короткой цепью, мальабсорбированными желчными солями или иммунологическими механизмами.

Гипералгезия не распространяется на восприятие соматической боли. Наблюдается избирательность нарушения висцеральной афферентации: уровень соматической афферентации — тактильная чувствительность, резистентность к электрическим и термическим стимулам кожи у больных не меняются.

Как проводится балонно-дилатационный тест?

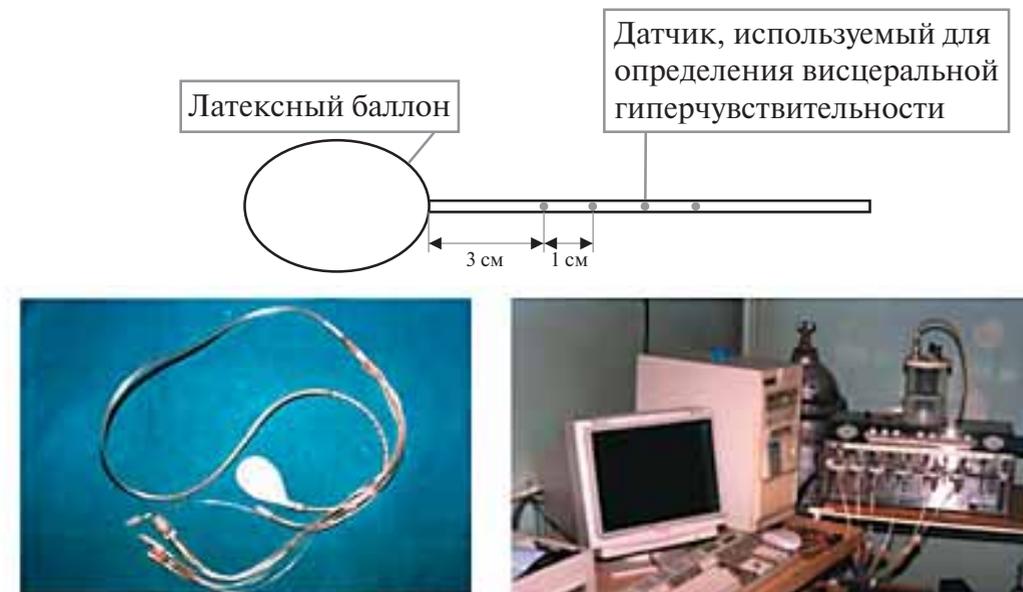
Методика этого теста заключается в следующем: в прямую или сигмовидную кишку заводится зонд с раздуваемым воздухом или жидкостью баллончиком и в зависимости от того, на какой объем или давление в баллоне реагирует пациент, делают выводы о степени чувствительности (рис. 20).

Минимальное давление в баллоне (мм рт.ст.) или его объем (мл), при

котором пациент начинает испытывать болевые ощущения, соответствуют уровню болевого порога.

Несмотря на кажущуюся простоту проведения теста, эта методика не нашла применения в рутинной практике и используется пока только в научных целях, главным образом, для оценки действия лекарственных средств на висцеральную гиперчувствительность.

Рисунок 20. Аппаратура для исследования висцеральной чувствительности

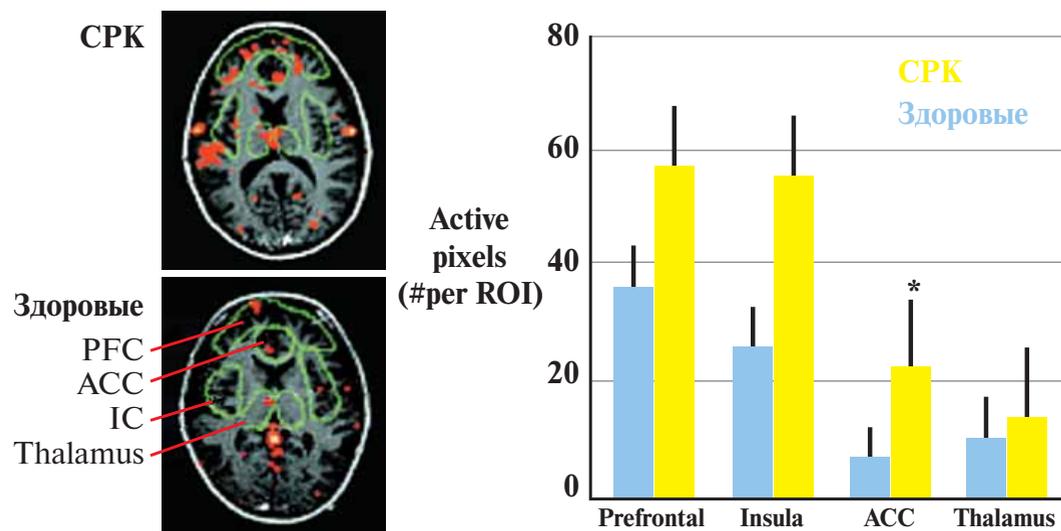


Какие современные методики используются для выявления висцеральной гиперчувствительности?

Современные методики выявления висцеральной гиперчувствительности включают стимуляцию ободочной кишки с помощью компьютеризированного баростата или электростимуляцию, позволяющие с высокой точностью определить уровень болевого порога. Оценку степени выраженности ответной реакции в числе прочих производят по рефлексу нижних конечностей, а также методиками визуализации головного мозга, такими как функциональное магнитно-ядерное резонансное сканирование (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитоэнцефалография.

Нейровизуализирующие методы исследования показали, что у пациентов с СРК в зонах, где происходит обработка сигналов, активация в ответ на стимулы из ректосигмоидного отдела происходит иначе, чем у здоровых представителей контрольной группы. Установлено, что при растяжении прямой кишки и формировании висцеральной боли активируются островок (insula), передний отдел поясной извилины, нижняя теменная доля, S1, передняя часть лобной доли (anterior frontal), моторная кора, задний отдел поясной извилины и зрительная кора (рис. 21).

Рисунок 21. Пациенты с СРК ощущают растяжение баллона в прямой кишке другими структурами головного мозга, нежели здоровые (Mertz et al., *Gastroenterology* 2000; 118:842)



Как связаны висцеральная гиперчувствительность с нарушением перцепции боли в ЦНС?



«Не забывайте, внутреннее пространство вашего кишечника на самом деле является внешним по отношению к мозгу».

Майкл Гершон, профессор Университета Колумбии

Одной из причин висцеральной гиперчувствительности может быть **нарушение восприятия боли на уровне центральной нервной системы.**

ПЭТ, МРТ и другие методики изучения мозга установили связь растяжения кишки с активностью определенных отделов мозга, при этом результаты исследований у пациен-

тов с СРК отличаются от таковых в контрольной группе. У пациентов с СРК при баллонном растяжении прямой кишки наблюдается **аномальная активность в зоне передней поясной извилины (anterior cingulate cortex).** В функциональном плане это гетерогенный регион, который, предположительно, *регулирует и модулирует взаимодействие между*

сенсорным восприятием и ожиданием боли, мышлением, управлением моторными актами в зависимости от состояния внимания, мотиваций и эмоций.

Результаты научных исследований и клинической практики доказывают, что **на ощущение боли существенное влияние оказывает стресс.** Эксперименты с растяжением прямой кишки у больных, страдающих СРК, по сравнению с контролем продемонстрировали изменение висцеральной чувствительности и нейроэндокринных ответов на стресс. Хотя стресс влияет на кишечник и у здоровых людей, у больных СРК реактивность на стресс выражена сильнее. Механизмы реализации стрессового воздействия связаны в большей степени с активацией системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники через мобилизацию медиатора стресса — **кортиколиберина** (кортикотропин-релизинг-гормон, или кортикорелин).

Влияние кортикотропин-релизинг-гормона на формирование гипералгезии при колоректальном растяжении показано не только в экспериментальных исследованиях на крысах. Установлено у добровольцев, что кортикотропин гипоталамуса вызывает гиперчувствительность прямой кишки в ответ на повторное колоректальное растяжение.

Секретируемый в гипоталамусе кортиколиберин является первичным стрессорным гормоном, который

«работает» на оси «головной мозг—кишечник». Нервные клетки, в которых он синтезируется, получают не гуморальные, а нервные сигналы от клеток других структур головного мозга. Будучи первичным звеном в гипофиз-адреналовой системе, кортикотропин-релизинг-гормон индуцирует начальный этап стрессорной реакции — состояние тревоги — аларм-реакции, в том числе усиление моторики и повышение **чувствительности ноцицептивных систем, активизирует провоспалительную активность** кишечной стенки:

1. вызывает инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки ЖКТ тучными клетками;
2. усиливает экспрессию IL-2 рецепторов, усиливает продукцию IL-1 и IL-2;
3. увеличивает ответ на эндотоксины продукцией ФНО- α , IL-1 и IL-6;
4. приводит к *резистентности глюкокортикоидных рецепторов* — ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) — *естественных регуляторов воспаления;*
5. *повышает проницаемость кишечного эпителия* путем влияния цитокина тина-8, что приводит к ремоделированию актина кишечного эпителия и снижению экспрессии белка zona occludens (ZO-1), обеспечивающего плотные контакты между кишечными эпителиоцитами.

Также следствием стресса, особенно перенесенного в раннем детстве, является нарушение в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибиторных пресинаптических 5-HT 1A рецепторов фронтальной части коры, ответственных за снижение чувствительности к растяжению кишки.

Влияние перенесенного эмоционального стресса опосредуется через изменения в рецепторном аппарате некоторых структур головного мозга. Имеются сообщения о возможном нарушении стимуляции locus coeruleus (голубое пятно). Стресс уменьшает количество ингибиторных пресинаптических альфа-2-адренергических рецепторов в голубом пятне. С одной стороны, поскольку locus coeruleus имеет обширные диффузные проекции в спинной мозг, его стимуляция ингибирует ноцицептивные ответы в нейронах заднего рога. (Эти эффекты блокируются альфа-адреноблокаторами, что позволило сделать вывод о реализации антиболевых реакций через альфа-адренорецепторы ноцицептивных нейронов задних рогов.) С другой стороны, зона locus coeruleus тесно взаимосвязана с кортико-либерин-секретирующими нейронами. Изменение количества альфа-2-адренергических рецепторов может привести к нарушениям функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, как следствие этого, к повышенному восприятию боли.

Причиной спинальной гипервозбудимости могут быть избыточные афферентные стимулы от кишки (повышенная рецепторная реакция на обычные по силе раздражители), достигающие по чревному и блуждающему нервам центральных и подкорковых структур и вызывающие более интенсивное ощущение боли. Формируется порочный круг, в котором стимуляция периферических ноцицепторов, имеющих сниженный порог чувствительности, приводит к возникновению боли, вызывающей, в свою очередь, стресс с высвобождением кортикотропин-релизинг гормона, который обуславливает дальнейшую сенситизацию рецепторов и продолжение ощущения боли.

Нарушение нейроэндокринных взаимоотношений оси «головной мозг—кишка» определяет возможность применения в лечении висцеральных болей антидепрессантов двойного действия, ингибирующих обратный захват не только серотонина, но и норадреналина (милнаципран, венлафаксин, дулоксетин). Антагонисты рецепторов кортикотропин-релизинг-гормона в экспериментальных исследованиях значительно уменьшали степень абдоминальной боли при СРК.

Какую роль в развитии висцеральной гиперчувствительности играет воспаление?



Это я такая чувствительная или вокруг какой-то неполадок?

Из диалога внутренних органов

Гиперсенситивность и сенситизация являются результатом повреждения рецепторов болевой чувствительности слизистой оболочки кишки и мышечно-кишечного сплетения в результате особого типа воспаления, так называемого low-grade inflammation, т. е. минимального субклинического воспаления толстой кишки, изучение которого началось с анализа особенностей гистологической и цитологической картины у пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК). Установлено, что воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только ПИ-СРК, но и в основе СРК без предшествующей инфекции, особенно при СРК с диареей. Эндоскопические признаки дистального колита выявляются у 69% больных, морфологические признаки колита — у 94%, повышенный уровень кальпротектина — у 29% и повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IFN- γ у 45% и 90% больных СРК соответственно.

Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Под минимальным субклиническим воспале-

нием понимается хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных белков воспаления. В отличие от острого воспаления, когда секреция этих белков увеличивается в десятки и сотни раз, при низкоактивном хроническом системном воспалении она повышается всего в 3-5 раз. При этом происходит формирование относительно компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и системной воспалительной реакцией с одной стороны и буферными системами противовоспалительной резистентности — с другой (рис. 22).

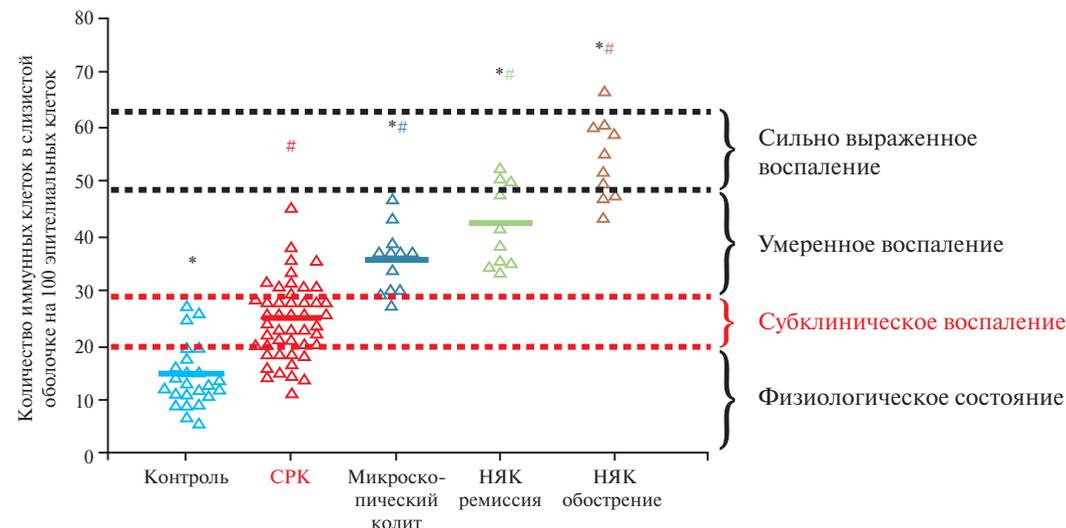
Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, ассоциируемое с СРК, — это реакция местной иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы относительно небольшой интенсивности.

Биопсия и иммуногистохимические исследования у пациентов с СРК демонстрируют увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты,

нейтрофилы, тучные и энтерохромаффинные клетки в слизистой оболочке кишечника, *повышение уровня цитокинов воспаления*, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ . Эти

изменения в равной степени, выявляются у больных СРК, страдающих различными вариантами заболевания с преобладанием диареи, запора, смешанным.

Рисунок 22. Зависимость степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки от тяжести воспаления

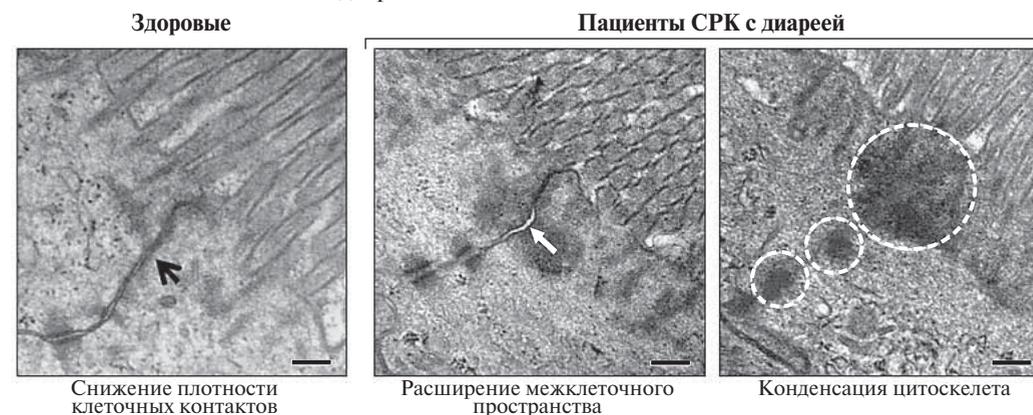


В результате синергидного влияния разных компонентов низкоактивного воспаления страдают механизмы, обеспечивающие плотность межклеточных контактов. Так повышение провоспалительных цитокинов ИНФ- γ и ФНО- α приводит к активации myosin light chain kinase (MLCK), фосфорилированию myosin light chain (MLC) и нарушению синтеза белков: zona occludens proteins, occludin и claudin. **Повышение проницаемости эпителиального барьера**, в свою очередь, инициирует развитие патологического каскада, включающего нарушение чувствительности нервных окончаний слизистой оболочки, повышение иммунореактивности,

активацию тучных клеток, нейроэндокринные изменения. В настоящее время появились доказательства, что повышенная кишечная проницаемость связана с субклиническим воспалением, висцеральной чувствительностью и болевым синдромом у пациентов с СРК с диареей. Было показано, что ослабление защитного кишечного барьера у пациентов СРК связано со снижением синтеза антимикробных белков, блокирующих прикрепление бактериальных, вирусных, грибковых клеток и их инвазию через стенку кишечника, а также снижением плотности клеточных контактов и продукции муцина (рис. 23).

Рисунок 23. Повышенная кишечная проницаемость у пациентов СРК: увеличение межклеточных пространств, нарушение цитоскелета колоноцитов. (Martinez C. Gut 2013, 62:1160-1168)

- В настоящее время появились доказательства, что повышенная кишечная проницаемость связана с субклиническим воспалением, висцеральной чувствительностью и болевым синдромом у пациентов с СРК с диареей.
- Эти структурные изменения коррелируют с активацией тучных клеток и выраженностью симптомов СРК — болью и диареей.



Эти структурные изменения коррелируют с активацией тучных клеток и выраженностью симптомов СРК: болью и диареей.

Воспаление в слизистой оболочке может детерминировать висцеральную гиперсенситивность посредством **активации тучных клеток**. При дегрануляции тучных клеток высвобождаются гистамин, протеиногликаны, лизосомальные и липидные медиаторы (эйкозаноиды), воспалительные цитокины, участвующие в сенситизации периферических ноцицепторов. У пациентов с СРК дегрануляция тучных клеток была выявлена в непосредственной близости от нервных волокон в слизистой оболочке толстой кишки, что коррелировало с выраженностью боли у больных СРК и поэтому может рассматриваться как *биологический маркер*

сенситизации С-волокон и *висцеральной гиперчувствительности*.

Аргументом в пользу участия низкоактивного воспаления в сенситизации С-волокон является значительное **увеличение энтерохромаффинных клеток в воспалительном инфильтрате** слизистой оболочки у пациентов с СРК. Энтерохромаффинные клетки продуцируют серотонин. Изменение серотонинового сигнального каскада в патофизиологии СРК является наиболее изученной. *Серотонин повышает висцеральную чувствительность через 5-HT₃- и 5HT₄-рецепторы*, передающие ноцицептивный сигнал из слизистой оболочки в мозговые центры восприятия боли, *регулируя выраженность воспалительной реакции*, оказывая воздействие на выработку воспалительных медиаторов иммунными клетками и опосредуя

взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунным ответом.

В качестве еще одного аргумента, подтверждающего важность нарушений висцеральной регуляции на периферическом уровне, стоит отметить, что ишемия толстой кишки встречается в 3,4-3,9 раза чаще у пациентов с СРК, чем в популяции. Полагают, что в основе большей частоты ишемии толстой кишки при СРК лежит *гиперчувствительность ноцицепторов интестинальных сосудов*.

В последние годы изучается влияние **ванилоидной системы кишечника** на формирование висцеральной гиперчувствительности при низкоактивном воспалении. Эндогенная ванилоидная система является важнейшим *интегратором болевых и воспалительных стимулов*. В кишечнике ванилоидная система активируется под действием факторов воспаления через TRPV1-рецепторы. У пациентов с СРК наблюдается *повышенная экспрессия TRPV1-каналов* в нейронах кишечника, что коррелирует с проявлениями висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной болью.

Представлены доказательства **генетической предрасположенности к воспалению** у большинства пациентов СРК. В частности, сравнительно хорошо изучен ген *TNFSF-15*, посредническая роль которого в поддержании воспаления в слизистой оболочке у больных СРК была подтверждена в геном-ассоциированных исследованиях. Его роль заключа-

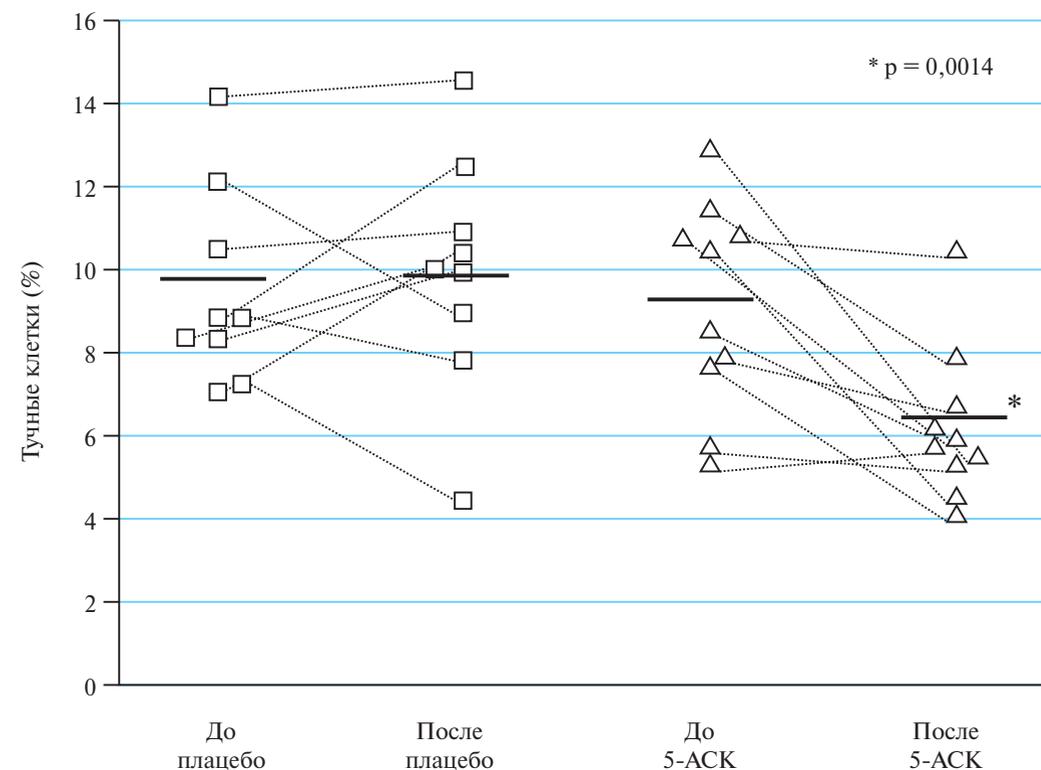
ется в *регуляции воспалительной реакции в кишечнике, активации функции ядерного фактора каппа В* (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), потенцировании сигнальной активности *интерлейкина-2* и *секреции гамма-интерферона* Т-лимфоцитами.

Таким образом, на сегодняшний день **убедительно показано, что у пациентов с СРК существует вялотекущий воспалительный процесс в кишечнике, который, по сути, является разновидностью нейровоспаления, т. е. воспаления управляемого энтеральной нервной системой кишечника**. Минимальные воспалительные изменения в слизистой кишечника способны вызвать стимуляцию нервных окончаний сенсорных афферентных нервов кишечника. В этой связи изучается воздействие некоторых существующих медикаментов на развитие висцеральной гиперчувствительности — противовоспалительных (месалазин, Салофальк®), некоторых антигистаминных средств (эбастин, фексофенадин), антагонистов 5HT3 серотониновых рецепторов (Алосетрон), препаратов, влияющих на тучные клетки кишечника (кетотифен и кромогликат натрия).

В настоящее время активно изучается роль месалазина (Салофальк) в лечении болевого синдрома у пациентов с СРК. По данным исследования Cогinaidesi (2009), месалазин достоверно снижает количество тучных кле-

ток в слизистой оболочке кишечника с уменьшением интенсивности и длительности болевого синдрома (рис. 24).

Рисунок 24. Снижение числа тучных клеток в биоптатах слизистой кишечника у пациентов с СРК до и после лечения месалазином



Влияют ли диетические пристрастия на развитие висцеральной гиперчувствительности?



«Хоть я живу невозмутимо,
но от проглоченных обид
неясно где, но ошутимо
живот души моей болит»

Игорь Миронович Губерман, русский прозаик, поэт

Связь пищи с развитием симптомов СРК отмечают 70% пациентов, а частота пищевой непереносимости в 2 раза выше, чем в популяции. Показа-



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Гранулы
500 мг
и 1000 мг



Таблетки
250 мг
и 500 мг



Свечи
250 мг
и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл
и 4 г/60 мл



Ректальная
пена
1 г

- Первая линия терапии при язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания
- Включен в перечень ЖНВЛП



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



реклама

Направленная топическая терапия первой линии
при воспалительных заболеваниях кишечника и печени

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени
- Эффективность равная традиционным кортикостероидам без системных побочных эффектов
- Альтернатива системным стероидам при болезни Крона, язвенном колите, коллагенозном колите и аутоиммунном гепатите



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

но, что химические компоненты пищи влияют непосредственно на TRPV1-рецепторы, повышая их экспрессию, что, как указывалось выше, коррелирует с висцеральной чувствительностью и абдоминальной болью.

Интересным является исследование, опубликованное в 2017 г., в котором изучалось влияние FODMAP-диеты на висцеральную гиперчувствительность у крыс. FODMAP-диета включает в себя ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы и, по данным различных исследований, усиливает симптомы СРК. В данном исследовании крысы получали питание, **богатое FODMAP**. В результате было отмечено увеличение количества грамотрицательных бактерий, повышение липополисахаридов в кале, **воспаление кишечной стенки**, нарушение барьерной функции и **висцеральная гиперчувствительность**.

Данные изменения предупреждались применением антибиотиков и регрессировали на фоне бедной FODMAP-диеты. Однако авторы Римских критериев IV достаточно сдержанно оценивают достоинства диеты с низким содержанием FODMAP со ссылками на исследования, в которых не было найдено преимуществ указанной диеты по сравнению с традиционными диетическими рекомендациями при СРК. Последний систематический обзор также сообщает о низком уровне доказательства эффективности диеты с низким содержанием FODMAP в отношении симптоматики СРК.

В последние годы активно обсуждается возможное существование самостоятельного заболевания, обозначаемого как «непереносимость глютена без целиакии». Определяется оно как развитие желудочно-кишечных и внекишечных проявлений по типу СРК-подобных симптомов, разрешающихся на фоне аглютенной диеты и рецидивирующих при переходе на обычное питание. При этом должны быть исключены аллергия к пшенице и целиакия. Показано, что альфа-глиадин (фрагмент глютена) способен повышать проницаемость кишечного барьера и проникать в подслизистый слой, где вызывает воспаление низких градаций и способствует развитию висцеральной гиперчувствительности. При «непереносимости глютена без целиакии» часто (до 50% случаев в сравнении с 12-15% у здоровых лиц) выявляются антитела к глиадину IgG/IgA и HLA DQ2 и DQ8 [15]. Антитела к тканевой трансглутаминазе и деамидированным фрагментам глиадина не обнаруживаются. Учитывая достаточно высокую распространенность у населения антител к глиадину и HLA DQ2/DQ8, можно предположить, что пациенты с чувствительностью к глютену на самом деле страдают СРК.

Характер симптомов, как кишечных, так и внекишечных, в случаях «непереносимости глютена без целиакии» и при СРК весьма сходен. Эффективность аглютенной диеты в устранении симптоматики, типичной для СРК, поначалу была продемонстрирована

в отдельных работах и даже в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако результаты последнего систематического обзора показывают, что в настоящее время не существует достаточных доказательств, чтобы рекомендовать аглютенную диету для уменьшения симптомов СРК.

В недавних исследованиях были получены данные, что метаболиты микрофлоры толстой кишки, а именно бутират, непосредственно регулируя иммунную функцию слизистой оболочки и кишечный барьер, снижают

восприимчивость к пищевым антигенам в кишечнике. В частности, было показано, что бутират регулирует белок P3 (FOXP3) + регуляторных T-лимфоцитов Treg, который важен для толерантности к пищевым антигенам или аллергенам. Эти данные подтвердили результаты предыдущего исследования на мышах, которое показало, что диета с высоким содержанием клетчатки у мышей активирует многие защитные пути в желудочно-кишечном тракте, которые необходимы для иммунной невосприимчивости к пищевым антигенам.

Есть ли еще какие-либо факторы, способствующие формированию висцеральной гиперчувствительности?

Тахикинины (нейрокинины А и В, субстанция Р), *опиоидные* (δ -, μ -, κ -рецепторы), *адренергические*, *глутаматные рецепторы*, эстрогены, протеаз-активированные рецепторы рассматриваются сегодня в плане их вклада в развитие висцеральной гиперчувствительности и возмож-

ность соответствующей коррекции. Например, было показано, что кишечный эпителий при СРК способен продуцировать активную протеазу *трипсин-3*, которая способна посылать сигналы энтеральным нейронам и индуцировать висцеральную гиперчувствительность.

Какое влияние на патогенез СРК оказывает кишечная бактериальная флора?



Изменение кишечного микробиома в настоящее время считается одним из ключевых факторов, который в соче-

«Все пройдет!» – сказал Разум
«Перестанем нервничать!» – мечтала Душа
«И воспаление исчезнет!» – думала Кишка
«Ну-ну...» – усмехнулись Микробы.

тании с имеющимися биологическими изменениями в кишечной стенке оказывает влияние на патогенез и па-

тофизиологию СРК как за счет *метаболических потенциалов* самой *микробиоты*, так и прямого *взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой кишечника*.

Здоровый кишечник на принципах мутуализма сосуществует с разнообразной и полифункциональной микробиотой, что обеспечивает стабильность и эффективность его физиологических функций. *Кишечный микробиом* объединяет порядка 10^{14} (стабиллионов) микроорганизмов. Это число в 10 раз превышает общее число клеток человеческого тела и представляет собой не только своеобразный буфер между телом и окружающей средой, но прямо или опосредованно *связан с поддержанием микробиоценоза, метаболического и нервно-психического гомеостаза человеческого организма*. Кишечная микрофлора постоянно и оперативно реагирует на изменяющееся состояние внутренней среды макроорганизма модуляцией своей метаболической активности, а также количественными соотношениями в составе микробиоценоза.

Состав микрофлоры у пациентов, имеющих симптомы СРК, **может изначально быть трансформированным** под влиянием тех же факторов, что predisполагают к развитию патологических церебро-энтерально-микробиологических систем. **Во-первых**, микробиоценоз кишечника находится под влиянием генома хозяина и генетические особенности, обуслав-

ливающие СРК, могут в той же мере определять индивидуальный состав микробиоты. **Во-вторых**, воспаление само по себе за счет эффектов медиаторов воспаления может нарушить бактериальное разнообразие. В дальнейшем **измененная микрофлора участвует в патогенезе заболевания, влияя на висцеральную чувствительность, моторику ЖКТ, функцию эпителиального барьера, а также на взаимосвязь кишечника с головным мозгом**. Получены убедительные данные о том, что развитие того или иного варианта СРК с определенным симптомокомплексом обусловлено разными вариантами дисбиоза кишечника и бактериальными ассоциациями.

В настоящее время признано, что *значительная часть метаболитов*, циркулирующих в крови млекопитающих, *происходит от микробного кишечного сообщества* и что *кишечная микробиота активно влияет на профиль обмена веществ в органах и системах, удаленных от кишки, например в головном мозге*. Так, в одной из недавно выполненных работ было показано, что в крови стерильных мышей по сравнению с обычными колонизированными животными обнаруживаются значительно более высокие концентрации триптофана (на 40%). Вместе с тем *в плазме колонизированных мышей выявлен не только более высокий уровень серотонина* (в 2,8 раз), но и обнаружены другие метаболиты триптофана, в частности, антиоксидант индол-3-пропионовая кислота

и индоксилсульфат, отсутствующие в крови стерильных животных. Авторы интерпретируют полученные данные как убедительные *доказательства абсолютной связи продукции указанных соединений* в энтерохромаффинных клетках кишечного эпителия с механизмами *жизнедеятельности симбиотических кишечных бактерий* и делают выводы, что *даже транзиторные изменения состава микробиоты под действием антимикробных средств могут изменять экспрессию нейротрофического мозгового фактора*. Дефицит серотонина связан с развитием депрессии и повышением болевой чувствительности организма, а на уровне ЖКТ с уменьшением перистальтической и секреторной активности.

На тесную связь между деятельностью ЦНС и микрофлорой кишечника убедительно указывает факт *развития* у животных в эксперименте гипоталамического ответа на стресс и **изменения уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF)**, который корректируется селективной бактериальной колонизацией кишечника.

Доказательством того, что микрофлора ЖКТ — один из факторов патогенеза СРК, служат результаты *исследований по трансплантации кала*. Эти исследования показали, что симптомы СРК, в частности боли в животе, основной которых является висцеральная

гиперчувствительность, могут быть индуцированы у стерильных крыс посредством трансплантации животным кишечной микробиоты от пациентов с СРК. В то время как у мышей, колонизированных кишечной микробиотой здоровых лиц, развитие висцеральной гиперчувствительности не зарегистрировано.

Аргументом инициативной роли микробиоты в формировании сенситивности ноцицепторов при СРК может служить тот факт, что *в супернатанте¹⁵, полученном из биоптатов слизистой оболочки ободочной кишки пациентов с СРК, содержатся высокие уровни гистамина и сериновых протеаз*, оказывающих возбуждающее действие на ноцицепторы подслизистого слоя кишечной стенки. Установлено, что источником увеличения содержания в кале сериновых протеаз могут быть бактерии типа **Firmicutes**. Этот факт приобретает особое значение, если учесть, что **относительная распространенность бактерий этого типа** в составе микробиома ЖКТ больных с СРК значительно увеличена, в то время как количество **бактерий рода Bifidobacterium**, продуцирующих ингибиторы сериновых протеаз, **снижено**.

Увеличение соотношения Firmicutes/Vacteroides встречается у многих пациентов с СРК и коррелирует с депрессией и тревогой, в исследова-

¹⁵ **Супернатант (supernatant)** (англ. supernatant — плавающий на поверхности) — надосадочная жидкость, жидкая фаза, остающаяся после осаждения нерастворимого материала (напр., с помощью центрифугирования).

ниях по лечению пациентов с СРК с клинически выраженной тревогой про- или пребиотическими препаратами выявлены значительное снижение уровня тревоги и улучшение качества жизни. В совокупности эти факторы подтверждают идею о том, что дисбаланс в кишечной микробиоте прямо или косвенно может мешать нормальному функционированию оси «мозг-кишка-микробиота» и приводит к висцеросенсорным нарушениям.

У пациентов с СРК значительно **увеличена численность бактерий рода Dorea**, основных продуцентов водорода (H_2), углекислого газа (CO_2), метана (CH_4) и сероводорода (H_2S). Изменения объема образующихся газов индуцирует рефлекторный ответ, связанный с растяжением кишки, а качественные нарушения газовой смеси обуславливают формирование гиперчувствительности кишечной стенки. Т.к. H_2S признан газообразным нейротрансмиттером, способным модулировать воспаление стенки кишки и гиперчувствительность, выдвинута гипотеза, что кишечная микрофлора может участвовать в развитии симптомов СРК, производя этот газ-медиатор.

Установлено, что микрофлора кишечника **контролирует частоту открытия Ca_2^+ -зависимых калиевых каналов**

и уменьшает гиперполяризацию сенсорных нейронов в энтеральных сенсорных нервах, регулируя болевую чувствительность кишечника.

В ряде случаев патологические изменения в кишечнике обусловлены врожденными и/или приобретенными дефектами паттерн-распознающих рецепторов PRR (особенно Toll-подобные рецепторы – TLR и NLR) и инфламмосомы¹⁶, идентифицирующих компоненты микроорганизмов и эндогенные сигналы опасности. Эти нарушения могут индуцировать провоспалительную активность слизистой оболочки толстой кишки и изменения микробиоценоза.

Микробиота ЖКТ принимает активное участие *в процессах пищеварения*, при этом образуются метаболиты, которые способны самостоятельно или опосредованно провоцировать возникновение симптомов СРК. Так, при ферментации углеводов в толстой кишке образуются газы и неразветвленные **короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК)** – уксусная, пропионовая, масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат, бутират. А метаболизм белков и продуктов их расщепления ведет к образованию разветвленных кислот (КЖК) – изомасляной и изовалериановой. *Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными*

¹⁶ Инфламмосома (от англ. inflammation, воспаление) – особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами, играет важную роль в системе врожденного иммунитета.

бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: зубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии. *КЦЖК можно рассматривать как маркеры относительного благополучия в кишке*. КЦЖК поддерживают слабокислую среду, что позволяет бутират-продуцирующим бактериям (БПБ) конкурировать с грамотрицательными и сохранять равновесие микрофлоры. При нормальном уровне содержания КЦЖК тормозится рост и размножение патогенных штаммов, которые в большинстве своем питаются белковыми субстратами. Это способствует подавлению гнилостных процессов, уменьшению образования аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, ароматических аминов.

В недавно проведенных молекулярно-генетических исследованиях кишечной микробиоты установлено, что у пациентов с СРК **достоверно снижено количество бактерий, образующих масляную кислоту (бутират)**.

Снижение различных видов бутират-продуцентов отмечено у всех пациентов СРК: Ruminococcaceae, неизвестных Clostridiales и Erysipelotrichaceae у пациентов СРК-диарея и смешанного типа и Lachnospiraceae, Roseburia и Eubacterium rectale у пациентов СРК с запором. Данные результаты свидетельствуют о том, что уменьшение этих бактерий может снизить доступность

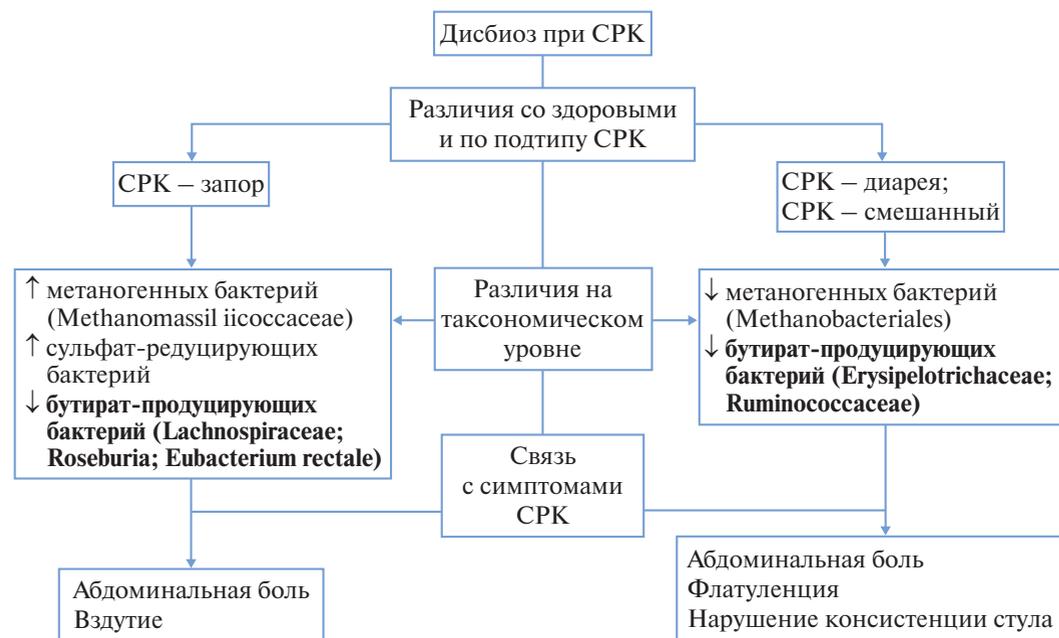
бутирата и, следовательно, снизить его противовоспалительное действие и влияние на оксидативный стресс и повысить эпителиальную проницаемость, которая, как указывалась выше, была выявлена у пациентов СРК с диареей. Нарушенная функция эпителиального барьера рассматривается в качестве потенциального механизма, вызывающего транслокацию микробов или продуктов их метаболизма через барьер, которые могут повлиять на развитие симптомов через взаимодействие с иммунными и нервными клетками в стенке кишечника. Это подтверждается данными исследований, демонстрирующих корреляционную связь данных микробных нарушений с развитием абдоминальной боли, повышенного газообразования, флатуленции и нарушений стула (рис 25).

В последние годы активно изучается влияние бутират-продуцирующих бактерий и их метаболитов (бутирата) на энтеральную нервную систему и висцеральную чувствительность. Так, было показано, что *Faecalibacterium prausnitzii* – ведущая бутират-продуцирующая бактерия (15% от общего пула микробов кишечника) обладает антиноцицептивным эффектом и предотвращает развитие висцеральной гиперчувствительности. Данные эффекты связаны с усилением кишечного барьера и снижением кишечной проницаемости, что предупреждает повреждение энтеральных нервов. В другом исследовании (Kejia Zhao, 2018) было выявлено, что дру-

гой представитель кишечной бутират-продуцирующей флоры, *Clostridium butyricum*, снижает висцеральную гиперчувствительность вследствие противовоспалительного эффекта бутирата через активацию Nod-подобных

рецепторов пирина (NLRP6), который ингибирует врожденные сигнальные пути, связанные с иммунным ответом, таким образом подавляя воспаление и способствуя заживлению кишечных повреждений.

Рисунок 25. Дисбиоз кишечника и его связь с симптомами у пациентов СРК (Pozaelo, M. et al. *Sci. Rep.* 5, 12693; 2015, C. Chassard. et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838)



В экспериментальных исследованиях обнаружено, что КЦЖК способны влиять на энтеральные нейроны и модулировать кишечную моторику. Исследования продемонстрировали влияние КЦЖК на выработку регуляторного пептида РУУ (пептид тирозин-тирозин-гормон из семейства панкреатического полипептида), который, в свою очередь, замедляет моторику толстой и тонкой кишки, модулирует илеотолстокишечное торможение

и колоподвздошный рефлюкс. Гормон РУУ при попадании по кровотоку в гипоталамус стимулирует нейроны, от которых зависит чувство насыщения, и ингибирует нейроны, стимулирующие возникновение аппетита.

При бактериальной ферментации белков образуются аммиак, органические кислоты, гетероциклические амины и ароматические соединения (фенол, индол). Перечисленные метаболиты стимулируют секрецию желчи. Желчные

кислоты, выступая в качестве эндогенных агонистов связанного с клеточной мембраной рецепторного G-белка TGR-5, играют роль метаболических интеграторов с различным спектром биологических эффектов, связанных с формированием симптомов СРК (регуляция моторики ЖКТ, проницаемости слизистой оболочки и пролиферации эпителиоцитов, синтез противовоспалительных цитокинов). Избыточное образование желчных кислот или чрезмерная к ним чувствительность могут играть роль в развитии СРК с преобладанием диареи.

Что такое масляная кислота? Какие функции она выполняет в организме человека?

Масляная кислота – органическое соединение, относящееся к классу жирных карбоновых кислот. Название «масляная кислота» – исторически сложившееся, тривиальное. Химики же называют ее бутановой или этилуксусной кислотой, а соли и эфиры масляной кислоты – бутиратом. Общая химическая формула – $C_4H_8O_2$ или C_3H_7COOH . Последний вариант отражает структурный состав, содержащий одну карбоксильную группу – $COOH$. Кислота встречается в естественном виде в природе, входит в состав нефти; она есть в коровьем масле, в выделениях животных и человека.

Масляная кислота и ее соли играют колоссальную роль в физиологических процессах кишечника. Действие

Исследования кишечного микробиоценоза у больных СРК пока не обнаружили однозначно трактуемых закономерностей изменений микробиоты и не выявили конкретных бактериальных и/или вирусных виновников заболевания. Вместе с тем анализ некультивируемых в настоящее время микроорганизмов и характер метаболической активности кишечной микрофлоры позволяют утверждать, что у пациентов с СРК снижается биоразнообразие кишечного микробиоценоза, страдает в большей степени пристеночная микрофлора в толстой кишке и снижается ее суммарный метаболический потенциал.

масляной кислоты можно условно разделить на три направления:

1. Биохимическое и физиологическое действие:

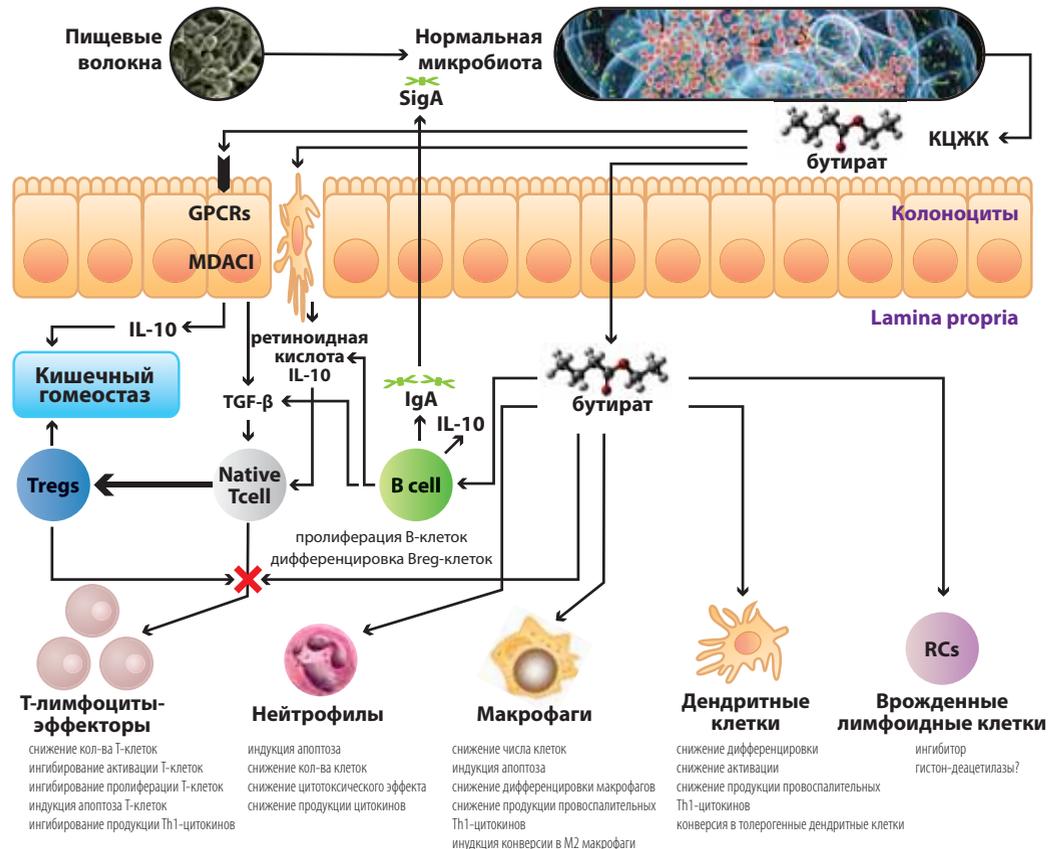
- является источником энергии для колоноцитов;
- стимулирует физиологичный ход пролиферации, в норме осуществляющейся в базальной части крипт, и препятствует распространению зоны пролиферации в сторону поверхности крипт, обнаруживаемому при тенденции к злокачественному росту;
- усиливает физиологическую регенерацию слизистой оболочки кишечной стенки: в экспериментальных исследованиях *in vitro* – повышает

экспрессию гена MUC2, *in vivo* – стимулирует синтез слизи с вязко-эластичными свойствами за счет увеличения количества муцин-ассоциированных пептидов – факторы трилистника (TTF);

- **координирует активность иммунной системы (рис. 26):** воздействует на иммунные клетки, являясь агонистом специфических сцепленных с G-белками рецепторов (GRP, G-protein-coupled receptors), экс-

прессируемых различными иммунными клетками. В исследовании показано, что при дефиците GPR43 на экспериментальных моделях мышей с хроническими воспалительными заболеваниями воспалительные процессы не разрешались. Дисрегуляция процессов воспаления наблюдалась и у стерильных мышей, у которых были рецепторы GPR43, но отсутствовали бутират-продуцирующие бактерии;

Рисунок 26. Роль масляной кислоты в регуляции местного кишечного иммунитета (Pedro Goncalves, 2018)



- **регулирует моторику:** повышает число иммунореактивных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы, и уменьшает число нейронов, активизируемых NO-синтазой, что сопровождается усилением сократительной способности кишечной мускулатуры, опосредуемой ацетилхолином. Эффект бутирата на сокращение миоцитов дозозависимый: в количестве 10 ммоль стимулирует перистальтику кишечника, а в количестве 100 ммоль он снижает контрактильную способность, воздействуя на хеморецепторы гладкомышечных клеток кишечника и локальные невральные элементы в стенке кишечника. Активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток была продемонстрирована на примере кишечника крысы, где введение бутирата вызывало фазные и тонические сокращения. Этот эффект проявлялся только при нанесении препарата со стороны слизистой оболочки и исчезал при механическом удалении эпителия. Поддержание активной перистальтики способствует дезинтоксикационной функции – выведению продуктов метаболизма белков, токсинов, канцерогенов. Также было показано, что бутират может играть важную роль в управлении экспрессией гена нейромедиатора кишечной нервной системы и, следовательно, в регуляции кишечной моторики.

- **нормализует водно-электролитный обмен:** ингибирует транспорт NaCl через эпителиальный барьер, подавляет секрецию Cl⁻ в просвет кишки за счет изменения экспрессии и активности аденилатциклазы, увеличивает активность бутират/Cl⁻-обменника, регулирует правильный фолдинг (сворачивание в третичную структуру) Cl⁻/HCO₃⁻ белка-переносчика SLC26A3, мутация которого является причиной редкого генетического заболевания – врожденной хлоридной диареи.

2. Терапевтическое действие:

- **способствует восстановлению целостности эпителиального барьера** при повреждении: усиливает транскрипцию генов глутатион-S-трансферазы и нормализует содержание трансклутаминазы в толстой кишке (табл. 15);
- **оказывает противовоспалительное действие:** ингибирует активацию ядерного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ответственного за синтез различных белков иммунного ответа: ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, индуцибельной NO-синтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), T-клеточного рецептора- α и молекулы MHC II класса;

- **опосредует антиканцерогенное действие ферментируемых пищевых волокон:** 1) ингибирует гистоновую деацетилазу (HDAC), избыточная активность которой приводит к нарушению транскрипции и «выключению» генов, ответственных за контроль клеточного цикла, 2) угнетает активность нейропиллина (1 NRP-1) – основного регулятора ангиогенеза и апоптоза раковых клеток, усиливающего миграцию опухолевых клеток под действием эндотелиального сосудистого фактора роста, 3) повышает экспрессию инициирующего апоптоз белка BAK (Bcl-2) и 4) угнетает активность BclxL-молекулы, экспрессированной на поверхности митохондрий, и обладающей антиапоптотической активностью.
 - **уменьшает висцеральную чувствительность:** регулирует высвобождение серотонина (5-НТ) – медиатора висцеральной чувствительности, а также усиливает апоптоз клеток микроглии.
3. **Микробиологическое действие:**
- **масляная кислота уменьшает рост и проникновение патогенных бактерий** (усиливает экспрессию кателицидина LL-37 и дефенсинов – антибактериальных белков, препятствующих прикреплению и инвазии бактерий E.Coli, Clostridium, Campylobacter и Salmonella через слизистую оболочку толстой кишки);
 - **снижает pH кишечного содержимого,** препятствует росту протеолитической флоры.

Таблица 15. Эффекты масляной кислоты в отношении регуляции целостности кишечного защитного барьера и поддержки его в здоровом функциональном состоянии (Capani R., 2011)

Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи (усиливает экспрессию гена MUC2)
Антимикробные пептиды	Индукцирует продукцию фагоцитами АМП LL-37 и CAP-18, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные клеточные контакты	Активирует активность в колоноцитах АМР-протеинкиназы, которая усиливает связь между колоноцитами
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень трансглутаминазы, которая усиливает процессы репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечение энергией, регуляция пролиферации и дифференцировки

При дефиците бутирата возникают нарушения энергетических и трофических процессов в колоноцитах, развиваются гипоксия и воспаление слизистой оболочки толстой кишки, отмечаются изменения функции бокаловидных клеток и состава глико-

протеинов, которые предохраняют слизистую оболочку от повреждений, увеличивается высвобождение серотонина, что ассоциируется с повышением порога возбудимости кишечных ноцицепторов (табл. 16).

Таблица 16. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие
Регуляция возбудимости ноцицепторов	Снижение висцеральной гиперчувствительности
Регулирует выработку слизи	Колопротективное действие
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие

Как масляная кислота влияет на висцеральную гиперчувствительность?

Одним из клинически значимых фармакологических эффектов масляной кислоты является **снижение висцеральной чувствительности**.

Повышение порога болевой чувствительности и уменьшение ощущения дискомфорта в животе в результате ректального введения масляной кислоты было доказано в двойной слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Vanhoutvin с соавторами (2009 г.). Каждый участник исследования ежедневно в течение

недели вводил себе перед сном бутират (50 или 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Через каждые 7 дней состав ректальной клизмы изменялся: менялась или концентрация вводимого бутирата, или бутират заменялся на плацебо. Эффекты масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования представлены в таблице 17.

Таблица 17. Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %)

Параметр	При давлении 4 мм рт.ст.		При давлении 67 мм рт.ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

Влияние бутирата на висцеральную гиперчувствительность полимодально осуществляется через **модуляцию**

активности нейротрансмиттеров боли (серотонина), ингибирование HDAC (гистондеацетилаза, англ. Histone

deacetylase), опосредуя таким образом **подавление активации ядерного фактора NF-κB** и уменьшение провоспалительного потенциала слизистой оболочки. В эксперименте на крысах Chen и соавт. установили, что указанные ингибиторы индуцируют апоптоз микроглии и уменьшают нейротоксичность, вызванную воспалительным процессом.

Антивоспалительные функции масляной кислоты частично реализуются ее **взаимодействием с G-протеин-сопряженными-рецепторами** на мембранах колоноцитов (GPR). GPR43 участвует в регуляции активности иммунной системы и воспаления, осуществляет межклеточную коммуникацию в иммунной системе.

Было показано, что локальное введение масляной кислоты в физиологических концентрациях здоровым людям **увеличивает уровень антиоксиданта глутатиона** и, вероятно, **снижает продукцию** реактивных форм кислорода **ROS**.

В экспериментах установлено, что увеличение синтеза масляной кислоты в толстой кишке способствует повышению устойчивости эпителиального покрова к влиянию токсических факторов, **улучшая тем самым барьерную функцию кишечника** (табл. 18).

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК,

что позволило запатентовать масляную кислоту в странах Евросоюза, как средство для снижения висцеральной гиперчувствительности.

Эффективность масляной кислоты в качестве монотерапии была подтверждена при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Бутират значительно уменьшал интенсивность болей и диареи, а также степень вздутия живота.

Аналогичные результаты получены и при использовании псиллиума — разновидности пищевых волокон с наибольшим спектром терапевтического действия, большая часть эффектов которого объясняется его функцией источника эндогенной масляной кислоты. Применение псиллиума при синдроме раздраженного кишечника рекомендовано как международными, так и российскими клиническими рекомендациями.

В Римских критериях IV в разделе, посвященном влиянию кишечного микробиома и факторов питания на развитие функциональных заболеваний ЖКТ, эксперты отмечают, что «несколько исследований **подтверждают влияние КЦЖК на нервные рецепторы кишки у пациентов с функциональными нарушениями кишечника. Было показано снижение абдоминальной боли у пациентов СРК при применении бутирата натрия, который предположительно снижает гиперчувствительность кишечных механорецепторов и изменяет высвобождение**

нейромедиаторов, что приводит к снижению давления в просвете кишки и/или перистальтики. В других исследованиях выявлены высокие уровни

уксусной и пропионовой кислоты, при этом высокий уровень уксусной кислоты был ассоциирован с большей частотой симптомов СРК».

Таблица 18. Плейотропный эффект масляной кислоты в отношении периферического механизма развития висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ)

Терапевтическая мишень	Фармакологические эффекты	Влияние на ВГЧ
Энтерохромаффинные клетки (гистамин, серотонин, протеазы)	• Модуляция активности серотонина	Ингибирование ноциогенных стимулов ↓ Повышение порога возбудимости С-волокон ↓ Снижение сенситизации ноцицепторов ↓ Уменьшение висцеральной гипералгезии ↓ Редуцирование сенсорно-моторной дисфункции
Ноцицепторы	• Снижение гиперчувствительности	
Механорецепторы	• Восстановление генетически заданного порога возбуждения	
Иммунно-воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки	• Снижение секреции провоспалительных цитокинов • Повышение высвобождения противовоспалительного цитокина • Антиоксидантный эффект	
TRPV1-рецепторы С-волокон	• Подавление активности TRPV1-рецепторов	
Интестинальный барьер	• Восстановление содержания белка zona occludens (ZO-1) в субэпителиальных миофибробластах кишечника и трансглутаминазы • Усиление выработки слизи	
Бактериальные антигены	• Стимулирование роста нормофлоры • Усиление синтеза антимикробных белков (кателицидин, дефенсины)	
Эпителиоциты	• Восполнение энергетического потенциала • Восстановление метаболического баланса	
Миоциты	• Модуляция моторной активности • Восстановление перистальтической активности	

Следует понимать, что, безусловно, при назначении препаратов масляной кислоты с целью купирования боли эффекта морфинных анальгетиков достигнуть не получится (они и не

показаны), но патогенетическая обоснованность и целесообразность применения масляной кислоты при функциональных заболеваниях толстой кишки не вызывает сомнений.

Какие клетки человеческого организма вырабатывают масляную кислоту?

Таких клеток в организме человека нет.

В физиологических условиях бутират **образуется** в кишечнике из пищевых субстратов **под воздействием анаэробных бактерий-фирмикутов**, причем на долю продуцентов бутирата приходится 10-15% всей микробиоты человека. Основными продуцентами бутирата являются; *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio pp.*, *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii*.

Главным источником масляной кислоты являются **пищевые волокна**, ферментируемые в просвете толстой кишки микробами.

Скорость образования и количество масляной кислоты, продуцируемой после употребления пищевых волокон, зависит от их химических свойств, таких как растворимость и степень полимеризации. Волокна с высокой степенью полимеризации более устойчивы к сахаролитическому расщеплению. Это приводит к более продолжительной их ферментации, затягивающейся до достижения ими дистального отдела толстой кишки, что характерно для **псиллиума** (Мукофальк).

Примерами ферментируемых пищевых и химически модифицированных

волокон, связанных с более выраженной выработкой масляной кислоты, как *in vitro*, так и *in vivo*, служат *олигофруктоза*, *инулин*, *псиллиум*, *добавки из проросших семян ячменя*, *гидролизованная гуаровая камедь*¹⁷ и *бутирированный крахмал*. Одновременно эти растворимые соединения также могут влиять и на другие кишечные показатели: например, на увеличение объема каловых масс, укорочение времени их транзита по толстой кишке, изменение состава микрофлоры кишки, снижение внутрипросветного pH и изменение состава желчных кислот.

Повышению концентрации масляной кислоты в толстой кишке могут способствовать не только пищевые волокна, но и другие употребляемые внутрь вещества. Примером служит олигосахаридакарбоза, получаемая путем ферментации из микроорганизма *Actinoplanes utahensis*. Она увеличивает количество крахмала, достигающего толстой кишки, действуя как ингибитор α -глюкозидазы. Олигосахаридакарбоза – действующее вещество гипогликемического лекарственного средства Акарбозы.

Трибутирин триглицерид, содержащий три молекулы масляной кислоты, сцепленные эфирной связью с глице-

ролом, содержится в коровьем масле, повышает концентрацию кислоты в просвете тонкой кишки после своего расщепления липазами желудочного сока и секретом поджелудочной железы.

На животных в экспериментальных моделях было изучено пероральное применение некоторых видов бактерий, продуцирующих масляную кислоту, таких как *Butyrivibrio fibrisolvens* и *Clostridium butyricum*.

Какие лекарственные средства уменьшают висцеральную гиперчувствительность?



«В современном мире фармакотерапии нет гарантий, есть только возможности, которые зависят от наших знаний и умений.

Наши знания есть сумма того, чему мы научились».

Кукес В.Г. академик РАН, клинический фармаколог

В настоящее время арсенал лекарственных препаратов, воздействующих на висцеральную гиперчувствительность, ограничен (табл. 19).

Золотым стандартом, позволяющим оценить действие лекарственного препарата на висцеральную гиперчувствительность при СРК, является балонно-дилатационный тест. Но большинство исследований, посвященных оценке воздействия фармакологических средств на висцеральные ноцицепторы, ограничиваются экспериментальными работами на лабораторных животных и/или единичными клиническими исследованиями с небольшой выборкой.

Некоторые препараты, показавшие эффективность в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности по данным балонно-дилатационного теста, не зарегистрированы в России:

5-НТ-3-антагонисты серотониновых рецепторов (алосетрон, ондасетрон, рамосетрон), комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов/антагонист δ -опиоидных рецепторов (элюксадолин), пробиотики, содержащие специальные штаммы микроорганизмов.

Что касается пробиотиков, согласно международным рекомендациям, посвященным их применению при СРК, *каждый приписываемый пробиотику эффект необходимо связывать с конкретным штаммом, входящим в его состав*. Эффекты, свойственные определенному штамму, не должны переноситься на другие штаммы этого вида. Так, в исследовании было показано, что пробиотик *Escherichia coli* strain Nissle 1917 может уменьшить висцеральную боль при СРК за счет наличия в своем составе особого липопептида C12AsnGABAОН, способного проникать через эпителиальный барьер

¹⁷ Гуаровая камедь также называется гуараном, гуаровой смолой, камедью гуарового дерева и загустителем E412. Ее используют как стабилизатор, пищевую добавку.

и ингибировать ноцицептивную активность в сенсорных нейронах через ГАВАВ-рецепторы. Но данный штамм на территории РФ не зарегистрирован.

Таблица 19. Препараты, воздействующие на висцеральную гиперчувствительность (по данным экспериментальных и клинических исследований)

Лекарственные средства	Комментарии
Спазмолитики: • Альверина цитрат • Отилония бромид • Мебеверин • Тримебутин	Нейрофизиологические исследования проводились на лабораторных животных (мыши, крысы). Клиническая эффективность 50-60% (эффективность плацебо 30-40%)
Трициклические антидепрессанты • Амитриптилин	Уменьшают центральную сенситизацию при балонно-дилатационном тесте. Антихолинергические побочные эффекты
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: • Пароксетин • Сертралин • Циталопрам	Уменьшают центральную сенситизацию при балонно-дилатационном тесте. Показание для назначения — депрессия. Терапевтический эффект развивается медленно
Фитопрепарат STW5 • Иберогаст	В нейрофизиологическом исследовании на крысах показано снижение висцеральной гиперчувствительности в желудке и в верхних отделах тонкой кишки, но не в толстой кишке. <i>В Римских критериях IV рекомендован для лечения функциональной диспепсии, но не СРК</i>
Пробиотики, содержащие специальные штаммы микроорганизмов	<i>Escherichia coli</i> strain Nissle 1917 имеет в своем составе особый липопептид C12AsnGABAОН, способный проникать через эпителиальный барьер и ингибировать ноцицептивную активность в сенсорных нейронах через ГАВАВ-рецепторы. <i>В РФ не зарегистрирован.</i> <i>Clostridium butyricum</i> (бутират-продуцирующий вид нормальной микрофлоры кишечника) уменьшает висцеральную гиперчувствительность при растяжении кишки путем активации Nod-подобных рецепторов пирина (NLRP6) за счет противовоспалительного действия и заживления кишечного барьера, показано в исследовании на животных моделях. Данные подтверждены в клиническом исследовании у пациентов с СРК с диареей. <i>В РФ не зарегистрирован</i>
Антибиотики: • Рифаксимин	Рифаксимин при ПИ-СРК уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов и уменьшает в экспериментальных исследованиях чувствительность ноцицепторов. <i>В Римских критериях IV рекомендован для лечения диарейного субтипа СРК</i>
Статины	В нейрофизиологическом исследовании доказано, что ловастатин ингибирует аллодинию и повышенную проницаемость кишечника у крыс, вызванную липополисахаридами или стрессом. <i>В инструкции нет указаний на влияние на висцеральную гиперчувствительность, в клинической практике лечения ФГИР не используются</i>
5-НТ-3-антагонисты: • Алосетрон	Уменьшает висцеральную гиперчувствительность. FDA разрешило применение в особых случаях (СРК с диареей у женщин, не отвечающих на терапию другими препаратами) из-за серьезных побочных эффектов: ишемический колит, тяжелый запор. <i>В РФ не зарегистрирован.</i>

Комбинированный агонист μ -опиоидных рецепторов/антагонист δ -опиоидных рецепторов: • Элюксадолин	<i>В РФ не зарегистрирован</i>
Масляная кислота: • Закофальк	Экспериментальные (двойные слепые плацебо-контролируемые балонно-дилатационные тесты у здоровых добровольцев и пациентов с СРК при ректальном введении масляной кислоты) доказали дозозависимое снижение висцеральной гиперчувствительности. <i>Патент в странах Евросоюза «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК»</i>

В экспериментальном исследовании при ПИ-СРК было изучено влияние кишечного невсасывающегося антибиотика рифаксимин на висцеральную чувствительность. Выявлено, что рифаксимин уменьшает экспрессию интерлейкинов-12 и -17 и усиливает экспрессию окклюдина. Это ослабляет висцеральную гиперчувствительность, восстанавливает интестинальный барьер и ингибирует воспаление легкой степени в толстой и тонкой кишке.

Наиболее перспективным медикаментозным средством для нормализации висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК является препарат **Закофальк**, содержащий **250 мг бутирата** с таргетной доставкой в толстую кишку путем использования специальной технологии замедленного высвобождения, а также **250 мг инулина** — водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата.

Почему при создании Закофалька используются особые технологии для доставки масляной кислоты в толстую кишку?

В организме человека масляная кислота образуется при ферментации бактериями неперевариваемых пищевых углеводов и отчасти пищевых и эндогенных белков, таких как слизь и слущивающиеся эпителиальные клетки.

В правых отделах толстой кишки, особенно слепой, содержится максимальное количество биосубстрата для бактериального гидролиза, и здесь со-

средоточено максимальное количество КЦЖК, в том числе и *масляной кислоты*. В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях. Вследствие этого, несмотря на нарастание численности бактериальной флоры к дистальным отделам, ее метаболический потенциал в полной мере реализоваться не может из-за малого количества ферментируемых углеводов источников, поэтому *концентрация КЦЖК* (в первую очередь

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.

Все
о Закофальке
на сайте

www.zacofalk.ru

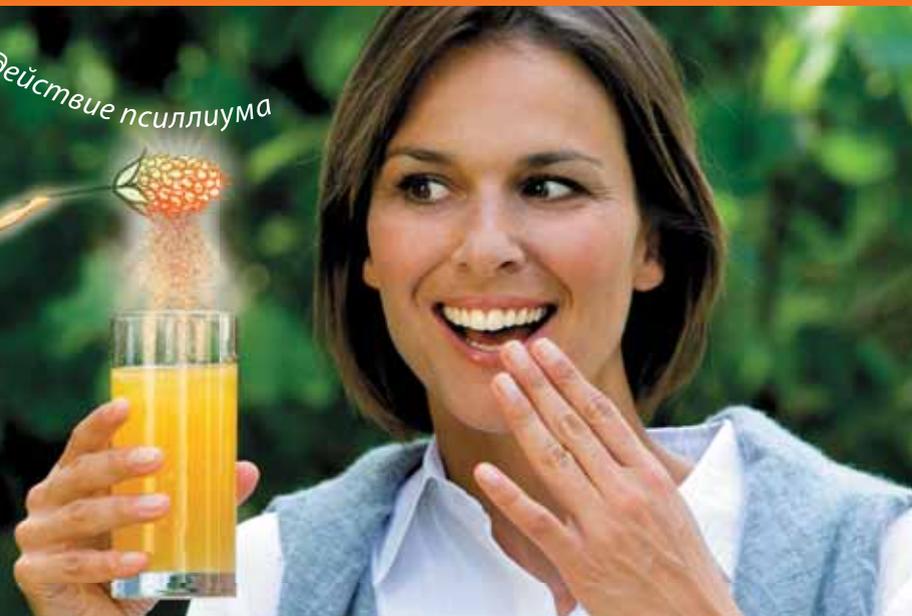
Регистрация



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Натуральное действие псиллиума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и ряд ключевых показателей при метаболическом синдроме

- Увеличивает чувство насыщения (уменьшает чувство голода) за счет заполнения желудка
- Снижение массы тела до 10%
- Снижение холестерина и ЛПНП на 1 ммоль/л
- Снижение глюкозы при сахарном диабете на 2 ммоль/л

Рекомендован Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией в качестве первой линии терапии запоров

- Препарат мягких пищевых волокон
- Практически не вызывает метеоризм
- Нормализует микрофлору кишечника
- Может безопасно применяться во время беременности и в пожилом возрасте, а также у пациентов с СРК

Новая экономичная форма Мукофальк® в банках



Банки 300 г
экономия до 20%

Все о псиллиуме
и его применении
на сайте

www.mukofalk.ru

Другие официальные показания:

размягчение стула при анальной трещине и геморрое, функциональная диарея, снижение уровня холестерина



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net

бутирата) в левых отделах толстой кишки снижается. В условиях субстратного дефицита микрофлора вовлекает в метаболические цепочки белки. Поэтому в левых отделах кишечника не только уменьшается концентрация КЦЖК, но и около 40% жирных кислот образуются в результате белкового метаболизма, что сопровождается увеличением концентрации разветвленных КЖК, (изо) КЖК и других токсичных продуктов белкового метаболизма.

В ходе большого числа исследований, как на животных моделях, так и с участием пациентов, была продемонстрирована связь между дефицитом масляной кислоты и частотой развития и обострения заболеваний толстой кишки, в первую очередь язвенного колита и злокачественных опухолей. Предпринимались попытки применения этого соединения в терапевтических целях. Для лечения заболеваний кишечника масляная кислота первоначально вводилась ректально, т. к. при пероральном употреблении масляная кислота быстро разлагалась и всасывалась в желудке. Ее специфический запах, а также невозможность доставить вещество в проксимальные отделы толстой кишки ограничивали местное применение препарата.

В конце 1990-х годов за рубежом появились первые лекарственные формы для перорального применения масляной кислоты. Сначала был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират натрия в полимерной оболоч-

ке, обеспечивающей рН-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. С целью увеличения выделения лекарственного вещества в дистальных отделах толстой кишки (где отмечается наибольший дефицит масляной кислоты) компанией Cosmo в 2009 г был разработан препарат **Закол** (Zacol), содержащий масляную кислоту в форме бутирата кальция и пребиотик инулин. В 2011 году Закол появился на отечественном фармацевтическом рынке под торговым названием **Закофальк**.

В таблетках Закофальк для оптимизации трафика масляной кислоты по ЖКТ использована полимерная мультиматриксная система (NMX), содержащая липофильные и гидрофильные вспомогательные вещества, заключенные в оболочку с рН-зависимым высвобождением. После распада этой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки жидкость, находящаяся в просвете кишки, взаимодействуя с таблеткой, приводит к набуханию ядра и образованию вязкой внешней гелеобразной массы. По мере продвижения таблетки по толстой кишке эта вязкая масса постепенно отделяется от ядра таблетки, доставляя масляную кислоту к слизистой оболочке. Липофильные компоненты замедляют проникновение воды к ядру клетки, тем самым пролонгируя действие препарата.

Эффективное распределение бутирата, заключенного в NMX-оболочку, подтверждается результатами сцин-

тиграфии, по данным которой радиоактивная метка ($^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$) через 7,5 ч после приема препарата обнаруживалась во всех отделах толстой кишки.

Зачем в Закофальке масляная кислота соединена с инулином?

Инулин ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$)_n — органическое вещество из группы полисахаридов (фруктанов), полимер D-фруктозы, построенный из остатков D-фруктофуранозы, связанных 2,1-бета связями.

При попадании в пищеварительный тракт инулин проходит в неизменном виде желудок и тонкую кишку, а в толстом кишечнике ферментируется при помощи микрофлоры. В толстой кишке фруктоолигосахариды являются питательным субстратом для полезной микрофлоры — бифидобактерий, отдельных видов лактобацилл и, что особенно важно, для бутират-продуцентов. В образцах фекалий, полученных от лиц, употреблявших в пищу инулин, отмечалось повышенное содержание важнейшей бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*. Таким образом, **инулин** выступает не только как селективный пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, но и как **промуотер синтеза эндогенной**

Пролонгированное действие лекарственных средств в такой оболочке позволяет назначать таблетки один или два раза в день, а не многократно.

масляной кислоты.

Растительные волокна инулина в толстой кишке создают дополнительные площади (помимо поверхности слизистой оболочки) для адгезии и формирования микроколоний бактерий, что приводит к значительному увеличению количества присутствующих на единицу объема кишки микроорганизмов и, как следствие, резкому *возрастанию метаболической активности микробиоты*.

Кроме того, гидрофильные волокна инулина оказывают значимое влияние на *восстановление чувствительности барорецепторов к обычным физиологическим стимулам*, в норме ведущим к пропульсивным движениям ободочной кишки. Пищевые волокна регулируют адгезию бактерий и грибов к рецепторам слизистой, нормализуют проницаемость кишечного барьера и повышают активность неспецифических механизмов защиты.

В какой дозировке и на какой срок назначать Закофальк больным с СРК?

Курс лечения и дозировка Закофалька должны быть скорректированы в зависимости от выраженности болевого абдоминального синдрома.

Таблетки рекомендуется употреблять за тридцать минут до еды. Разжевывать их не надо, запивать препарат водой. Курс терапии может быть назначен повтор-

но, но прием таблеток надо осуществлять не менее тридцати дней. В противном случае эффективность может снизиться.

Схема приема препарата:

- С целью полного купирования симптомов СРК взрослым рекомендуется принимать Закофальк в комбинации со спазмолитиками 3-4 таблетки в день, курс 4-8 недель.
- С целью предотвращения рецидивов СРК (поддержания ремиссии) Закофальк рекомендуется принимать по 1-2 таблетки в день, длительно, от 6 месяцев.

Применение Закофалька возможно в виде монотерапии и в комбинации со спазмолитиками, что позволяет не только повысить эффективность обезболивающего эффекта, но и уменьшить суточную дозу и сократить длительность приема спазмолитика.

Применение Закофалька возможно в виде монотерапии и в комбинации со спазмолитиками, что позволяет не только повысить эффективность обезболивающего эффекта, но и уменьшить суточную дозу и сократить длительность приема спазмолитика.

Следует ли для купирования висцеральной боли пациентам с СРК одновременно со спазмолитиками назначать Закофальк?

Висцеральная гиперчувствительность у пациентов с СРК предполагает значительную реактивность кишки и потенциальное усиление моторного отклика на различные стимулы, включая прием пищи,

растяжение кишки химусом и газами, изменение pH, стресс. Выявлена корреляция сенсорно-моторной дисфункции с такими симптомами как боль, диарея, запор, вздутие живота (табл. 20).

Таблица 20. Типы нарушений моторики кишечника у больных СРК

Преобладающий тип нарушений	Частота	Патогенетическое значение
Гиперсегментарный гиперкинез	52%	Нарушение транзита, сегментарное повышение внутрипросветного давления
Дистонический гипокинез	36%	Повышение тонуса кишечной стенки
Антиперистальтический гиперкинез	12%	Нарушение транзита в дистальном направлении

Традиционно для лечения СРК назначаются спазмолитические препараты. Согласно данным метаанализов, эффективность спазмолитиков для купирования боли при СРК составляет 53-61%. Согласно систематическому Кохрейновскому обзору, спазмолитики доказали свое преимущество по отношению к плацебо в купировании боли при

СРК. Улучшение отметили 58% больных, принимавших спазмолитики, и 46% в группе плацебо: относительный риск 1,32, 95% ДИ 1,12-1,55, $p < 0,001$, число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), – 7. Снижение боли, выраженное в баллах, достигнуто у 37% пациентов в группе спазмолитиков и у 22% в группе плацебо: относительный риск 1,86,

95% ДИ 1,26-2,76; $p < 0,01$, ЧБНЛ – 3.

Таким образом, только релаксация кишечной стенки не всегда приводит к уменьшению боли, поэтому в лечении болевого синдрома у пациента СРК важно воздействие на висцеральную гиперчувствительность.

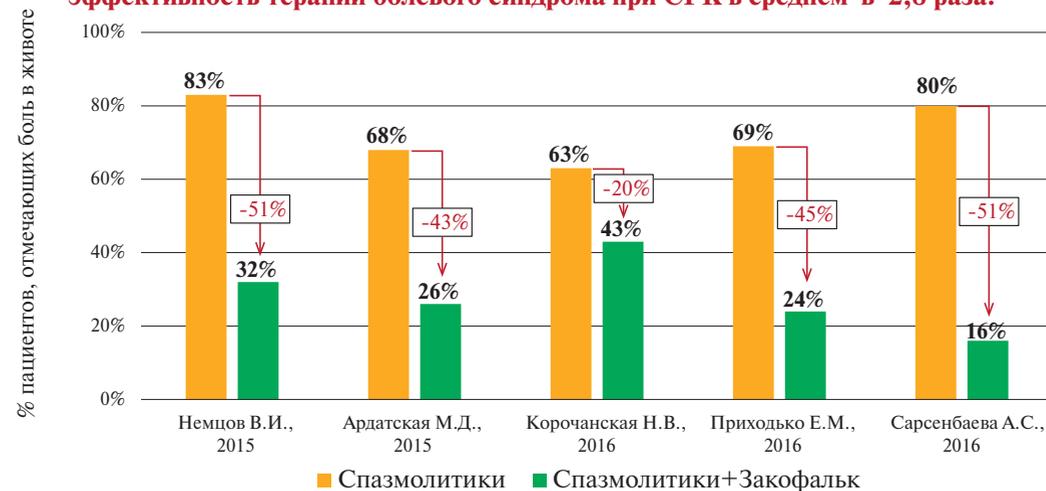
В недавно проведенных многочисленных исследованиях была убедительно показана значительно **большая эффективность комбинации Закофалька со спазмолитиками (рис. 27)** по сравнению с только стандартной спазмолитической

терапией в отношении купирования болевого синдрома. Комбинированная терапия Закофальком со спазмолитиками обеспечивает:

- 1) большую частоту полного купирования абдоминальной висцеральной боли (в 2,4-2,6 раза по сравнению с только спазмолитиками);
- 2) достоверно более быстрый эффект (уже на второй неделе);
- 3) достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (по ВАШ с сильной до минимальной).

Рисунок 27. Эффективность комбинации Закофалька со спазмолитиками по сравнению с только стандартной спазмолитической терапией СРК (по результатам клинических исследований со сходным дизайном)

Добавление Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет повысить эффективность терапии болевого синдрома при СРК в среднем в 2,8 раза!



Клинические исследования показали, что наиболее целесообразным является подключение Закофалька к спазмолитикам с первых дней терапии:

- 1) при доминирующем выраженном

болевым синдроме независимо от типа СРК;

- 2) у пациентов с СРК с диареей;
- 3) у пациентов с СРК смешанного варианта.

Необходимо ли пациентам, перенесшим кишечную инфекцию, проводить реабилитацию толстой кишки с целью предотвращения прогрессирования иммунного воспаления и развития постинфекционного СРК (ПИ-СРК)?

Кишечная инфекция на сегодняшний день рассматривается как один из возможных триггерных механизмов развития СРК. Считается, что почти у трети больных с СРК развитие этого синдрома предшествовала острая кишечная (как правило, бактериальная или смешанная) инфекция и почти у 25% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, возникает после этого СРК. По многочисленным исследованиям различных авторов, частота развития ПИ-СРК после перенесенной бактериальной кишечной инфекции колеблется от 4% до 31%. К факторам риска развития ПИ-СРК относят женский пол, молодой возраст, длительное лечение острой кишечной инфекции антибиотиками, возможно, характер возбудителя (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. и ряд других возбудителей), тяжесть течения острой инфекции (степень выраженности интоксикационного синдрома) и психологические расстройства. В последнее время показано, что после некоторых острых вирусных гастроэнтеритов, в частности, вызванных норовирусами, может также возникать ПИ-СРК. Считается, что риск развития СРК в течение одного года после перене-

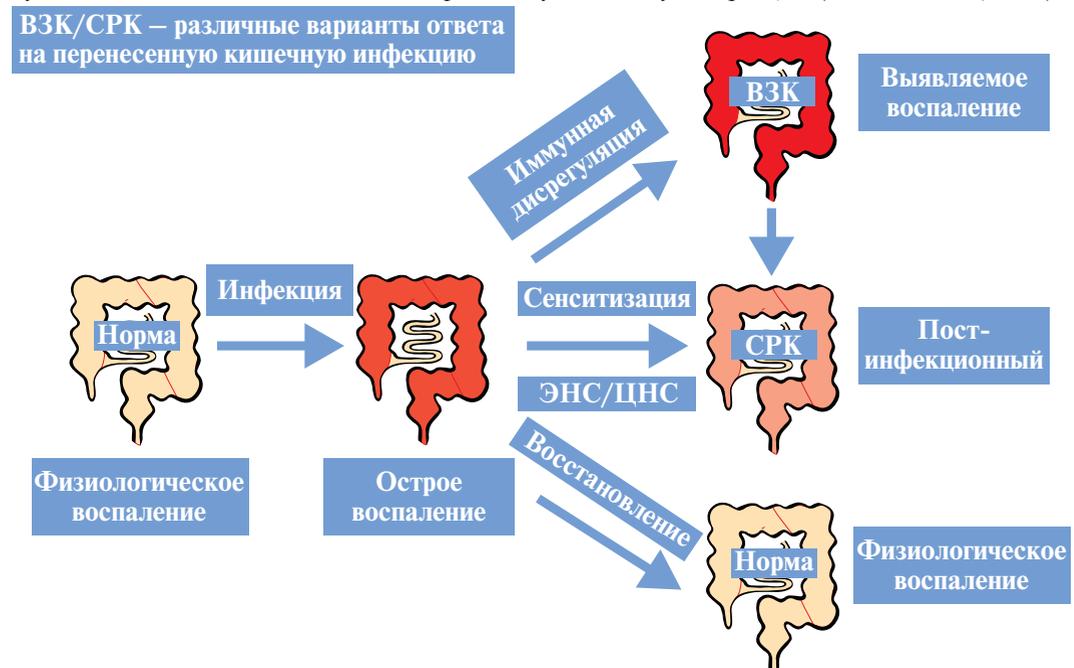
сенной кишечной инфекции возрастает в 12 раз. Чаще при этом возникает СРК с преобладанием диареи. Важным фактором патогенеза ПИ-СРК являются нарушения интрамуральной нервной системы кишки, приводящие к повышенной висцеральной чувствительности, а также расстройства регуляторных воздействий со стороны ЦНС. Также после перенесенной кишечной инфекции воспалительный процесс может персистировать в слизистой оболочке толстой кишки (ТК) и соседних лимфатических узлах и имеет место гиперплазия и гиперфункция тучных клеток, активация моноцитов – это индуцирует иммунное воспаление и может приводить к развитию СРК, а при выраженном иммунном ответе кишечника и дополнительных неблагоприятных факторах – к ВЗК (рис. 28).

В связи с этим предложена концепция реабилитации толстой кишки после перенесенной кишечной инфекции, целью которой является не только восстановление нормального функционирования кишечника на уровне слизистого кишечного барьера, микробиоты, ЭНС и иммунной системы толстой кишки, но и пре-

дотвращение прогрессирования воспалительного процесса и формирования в последующем ПИ-СРК. В качестве средства реабилитации толстой кишки рекомендуется применять препараты масляной кислоты, которая благодаря «многослойности»

эффектов и прямому, не зависящему от уровня и разнообразия нормофлоры, действию идеально вписывается в концепцию противовоспалительной и восстановительной терапии кишечника (Захаренко С.М., 2014).

Рисунок 28. Различные варианты ответа энтеральной нервной системы (ЭНС) и местной иммунной системы толстой кишки на перенесенную кишечную инфекцию (Tim Card et al, 2018)



Согласно рекомендациям, разработанным сотрудниками кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, **реабилитационная терапия с применением Закофалька NMX после острой кишечной инфекции планируется в два этапа** (рис. 29).

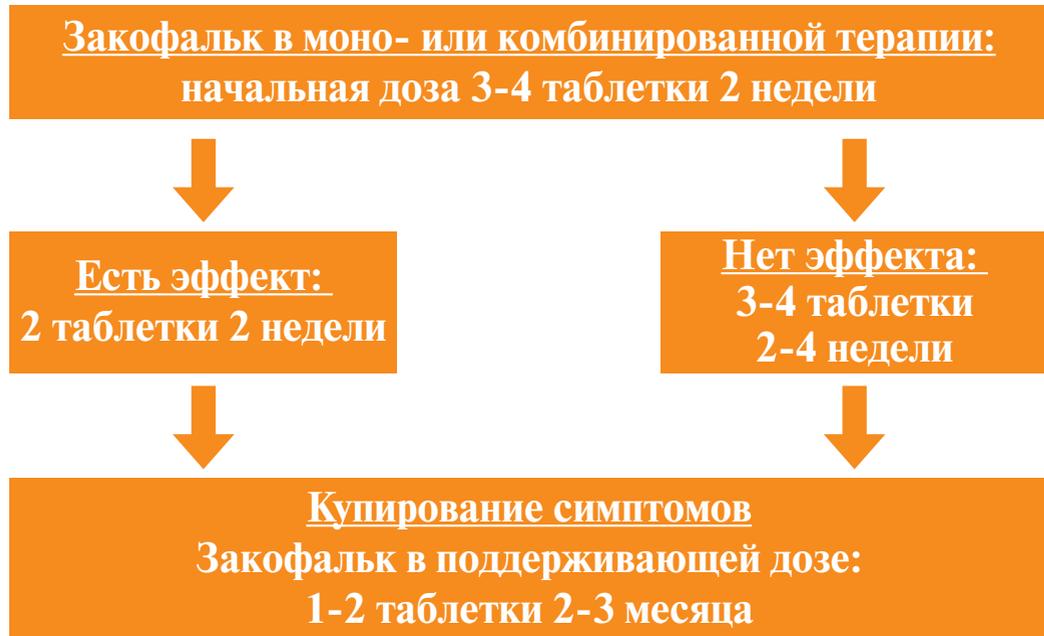
Первый начинается сразу после уменьшения частоты стула до 3-4 раз в день.

При большей частоте стула из-за ускоренного транзита по кишке таблетка Закофалька NMX может не успеть полностью раствориться. Но даже в этом случае поступивший в кишечник бутират будет оказывать лечебное действие. Длительность первого этапа – около 2 недель. Ежедневно назначается по 3-4 таблетки Закофалька NMX. С начала третьей недели начинается **второй этап**. При хорошем клиническом эффекте

доза препарата может быть снижена до 2 таблеток в сутки, прием продолжается еще 2 недели. При необходимости (наличие сопутствующих заболеваний кишечника, невозможность полноценного питания и др.) прием Закофалька NMX может быть продолжен

еще 2 месяца. При сохранении остаточных клинических проявлений колита на 3-й неделе лечения суточную дозу Закофалька NMX не уменьшают, а продолжают лечение еще 2-4 недели. В дальнейшем возможно продолжение приема препарата в уменьшенной дозе.

Рисунок 29. Реабилитация толстой кишки после перенесенной острой кишечной инфекции (Захаренко С.М., 2018)



Является ли висцеральная гиперчувствительность универсальным патофизиологическим механизмом, характерным не только для СРК, но для других заболеваний толстой кишки?

В последние годы активно изучаются патофизиологические механизмы развития так называемых СРК-подобных симптомов у пациентов с органической патологией кишечника.

Так, недавно было показано, что в развитии клинически выраженной дивертикулярной болезни одну из ведущих ролей играет повышение проницаемости слизистой, нарушение микро-

биоты толстой кишки с последующим формированием низкоактивного им-

мунного воспаления и висцеральной гиперчувствительности (рис. 30).

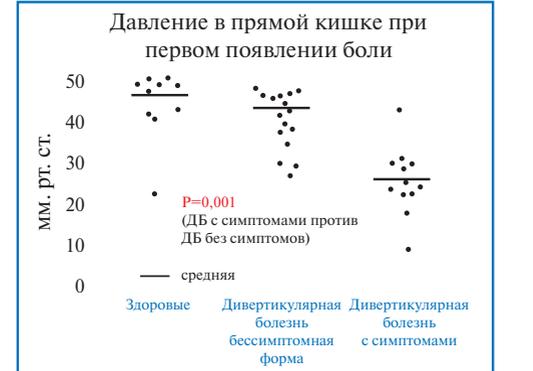
Рисунок 30. Патофизиологические механизмы развития дивертикулярной болезни (Daniels DisColonRectum 2014, Strate AmJGastroenterol 2012; Scaiola DigDisSci 2016)



Все вышеперечисленное приводит к изменениям, аналогичным таковым при синдроме раздраженного кишечника. Как и при СРК, у больных с симптоматической дивертикулярной болезнью (ДБ) снижается порог болевой чувствительности. У пациентов с дивертикулами, но без клинических проявлений порог чувствительности остается таким

же, как у здоровых добровольцев (рис. 31). Клинически данные изменения проявляются СРК-подобной симптоматикой (боль по типу СРК или дискомфорт), рецидивирующей, непродолжительной, с периодичностью раз в 2-3 дня и нарушениями стула, вздутием, изменением кишечной функции с запором или диареей.

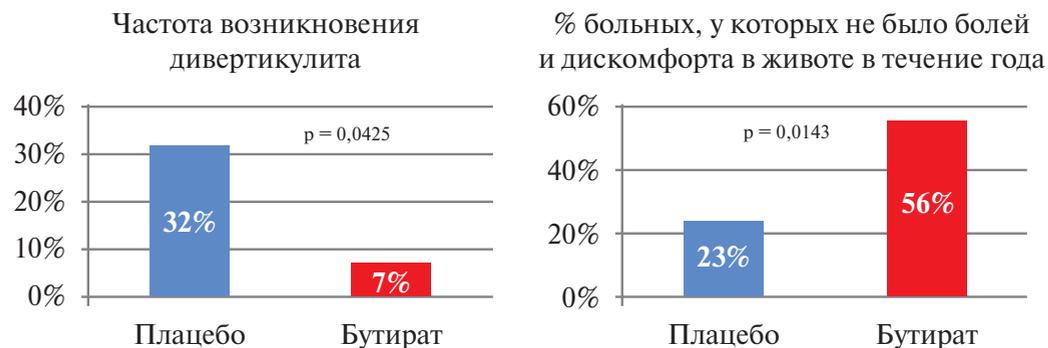
Рисунок 31. Повышение висцеральной чувствительности у пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью (Humes R., 2012)



Применение масляной кислоты у пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью (без дивертикулита) с целью снижения висцеральной гиперчувствительности и купирования боли и дискомфорта в животе продемонстрировано в рандомизированных исследованиях. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании

52 пациента с клинически выраженным дивертикулезом получали плацебо или 300 мг бутирата натрия в кишечнорастворимых микрокапсулах в течение 12 мес. Через год в группе, получавшей бутират, достоверно снизилось число эпизодов дивертикулита и достоверно уменьшилась абдоминальная боль (рис. 32).

Рисунок 32. Длительный прием бутирата снижает частоту дивертикулита и уменьшает симптомы дивертикулярной болезни (L. Krokowicz, 2014)



- Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
- 52 пациента с дивертикулезом получали плацебо или 300 мг бутирата натрия в кишечнорастворимых микрокапсулах в течение 12 мес.
- Через год в группе, получавшей бутират, достоверно снизилось число эпизодов дивертикулита и достоверно уменьшилась абдоминальная боль

Закофальк при ДБ с клиническими проявлениями рекомендуется применять по 2-3 таблетки в сутки длительно (12 месяцев и более)

Закофальк для контроля висцеральной чувствительности и купирования СРК-подобных симптомов у пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью рекомендуется применять по 2-3 таблетки в сутки длительно (12 месяцев и более).

СРК-подобная симптоматика также отмечается у пациентов с язвенным

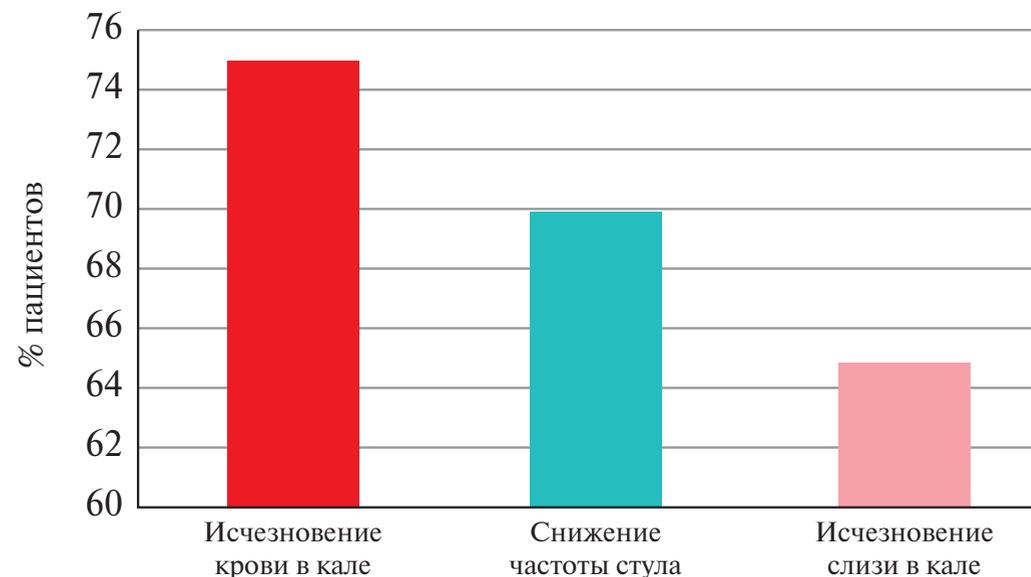
колитом. Как правило, это пациенты, находящиеся в ремиссии, получающие противорецидивную терапию месалазином или азатиоприном, отсутствуют эндоскопические признаки заболевания, но имеются симптомы, характерные для СРК: рецидивирующая боль или дискомфорт в животе, вздутие, флатуленция и нарушение

стула, как правило, диарея без крови. В качестве возможных причин развития данных симптомов рассматривается нарушение микробиоты (снижение бутират-продуцентов и, как следствие, дефицит масляной кислоты), наличие низкоактивного воспаления, не определяемого при эндоскопии и развитие висцеральной гиперчувствительности.

Терапевтическая эффективность масляной кислоты при ВЗК подтверждена несколькими клиническими исследованиями. Р. Vernia и соавт. впервые показали, что пероральный бутират в комбинации с месалазином безопасен, хорошо переносится и может повысить эффективность месалазина при активном язвенном колите. Позже многоцентровое клиническое

исследование также продемонстрировало эффективность комбинированной терапии месалазином и пероральным бутиратом (NMX-таблетки с бутиратом кальция и инулином) у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита, у которых в течение 6 месяцев не достигался удовлетворительный ответ на стандартную терапию месалазином. Пациенты получали комбинированную терапию месалазином в комбинации с Закофальком (1 таблетка 3 раза в день). В группе пациентов, получавших Закофальк, отмечалось статистически значимое снижение частоты дефекаций, примеси крови и слизи, а также сокращение индекса клинической активности (рис. 33).

Рисунок 33. Редукция клинических показателей уже через 2 месяца комбинированной терапии месалазином и Закофальком (Assisi RF, 2008)



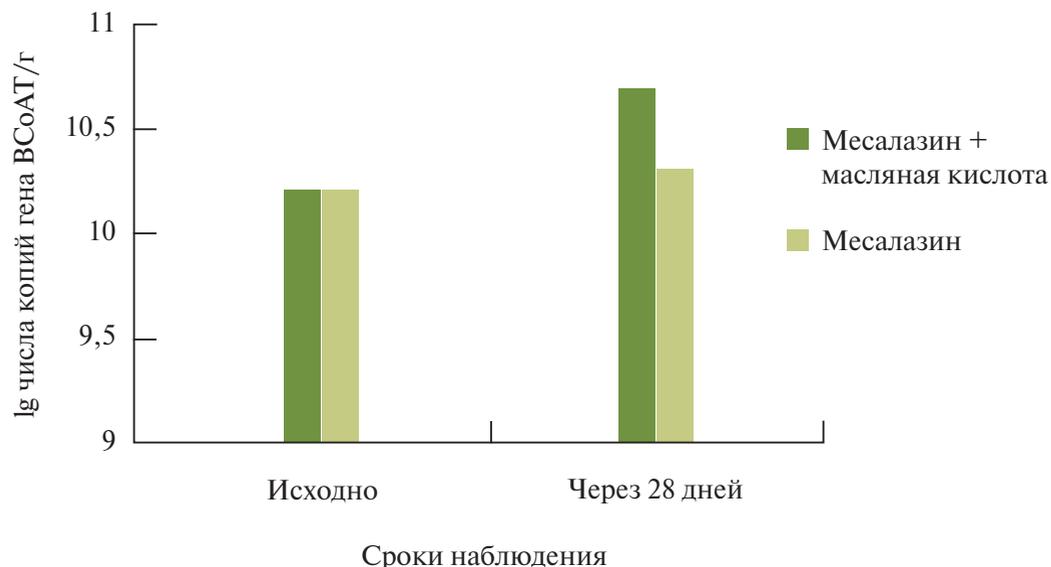
В открытом рандомизированном клиническом исследовании у значимо большего числа пациентов (85%), получавших бутират кальция и инулин (NMX-таблетки) в комбинации с месалазином, по сравнению с 55% пациентов, получавших монотерапию месалазином, через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение, определяемое как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI (частоты стула и ректального кровотечения) как минимум на один пункт от исходных значений.

При этом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в течение 28 дней было выявлено значимое повышение уровня гена VCoAT (but), свидетельствующее об увеличении чис-

ленности всего пула бутират-продуцентов, имеющих ген бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (рис. 34). Бутират также значимо снижал исходно повышенное отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* (до значений, характерных для здоровых людей) и уровень провоспалительных метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови. Статистически значимых изменений показателей микробиоты на фоне монотерапии месалазином выявлено не было.

У пациентов в ремиссии ЯК с СРК-подобной симптоматикой рекомендуется применять в комбинации с месалазином Закофальк по 1 таблетке 3-4 раза в день 1 месяц с последующим переходом на 1-2 таблетки в сутки длительно.

Рисунок 34. Динамика уровня гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (VCoAT) у пациентов с язвенным колитом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином; * различия значимы ($p = 0,023$) (Ситкин С.И., 2018)



Какова роль пищевых волокон в купировании боли при СРК?

Рекомендации в отношении пищевых волокон при СРК неоднозначны. Хотя прием пищевых волокон при СРК рекомендуется, не все национальные рекомендации с эти согласны. Например, в Великобритании рекомендуется уменьшить потребление пищевых волокон (в первую очередь нерастворимых) до 12 г в день, поскольку потенциально они могут обострить симптоматику.

Однако некоторые плацебо-контролируемые исследования показали, что растворимые пищевые волокна (псиллиум), но не нерастворимые (отруби) эффективны в отношении симптомов СРК. Предполагаемый механизм действия псиллиума при СРК с диареей включает связывание воды и желчных кислот, при запоре – увеличение объема стула и смазывающее действие за счет гелеформирующей фракции.

Учитывая роль микровоспалительных изменений в патогенезе нарушенной висцеральной чувствительности,

Таблица 21. Закофальк и Мукофальк в терапии СРК

Показание	1-я линия	2-я линия
СРК с диареей и ПИ-СРК	Закофальк для купирования диареи и снижения висцеральной гиперчувствительности	Мукофальк в качестве антидиарейного препарата
СРК с запором	Мукофальк для облегчения опорожнения кишечника	Закофальк для снижения висцеральной гиперчувствительности

В соответствии с Римскими критериями IV при СРК с запором ре-

целесообразно назначение в комбинации с Закофальком или в виде монотерапии **Мукофальк** при СРК с запором с профилактической целью и для поддержания ремиссии заболевания. *Противовоспалительное действие псиллиума* обусловлено тремя основными механизмами: прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, связывание конечных токсических продуктов метаболизма и пребиотическое действие с образованием КЦЖК, которые, в свою очередь, обладают противовоспалительным и регенеративным эффектом (прежде всего масляная кислота-бутират).

Коррекция микробиоценоза кишечника у пациентов с СРК способствует восстановлению рецепторного аппарата слизистой оболочки кишки, что, в свою очередь, сопровождается повышением эффективности других методов лечения. Особенно это касается ПИ-СРК с диареей.

комендуется назначение псиллиума в дозе 3-4 г 2 раза в день с последу-

ющим увеличением дозы при необходимости. Уровень доказательности соответствует II категории, уровень практических рекомендаций – категории В.

Почему Закофальк является препаратом выбора в стратегии долгосрочной терапии СРК?

При развитии функциональных заболеваний кишечника значительно ухудшается качество жизни и снижается социальная активность больных, а также требуются значительные материальные затраты на обследование и лечение. Эффективность большинства рекомендованных для лечения СРК лекарственных препаратов и схем (спазмолитики, слабительные, антидиарейные препараты) остается невысокой, что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза заболевания. При проведении курса стандартной терапии ремиссии удается достичь у 67,2% пациентов с СРК (из них только у 10% – длительная клиническая ремиссия, у остальных только улучшение), самочувствие 32,8% больных остается плохим в среднем в течение 318 дней в году. Качество жизни у пациентов СРК, согласно исследованиям с применением опросника SF-36, значительно хуже, чем при многих других хронических заболеваниях. Терапия психотропными препаратами, проводимая пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ, приводит к увели-

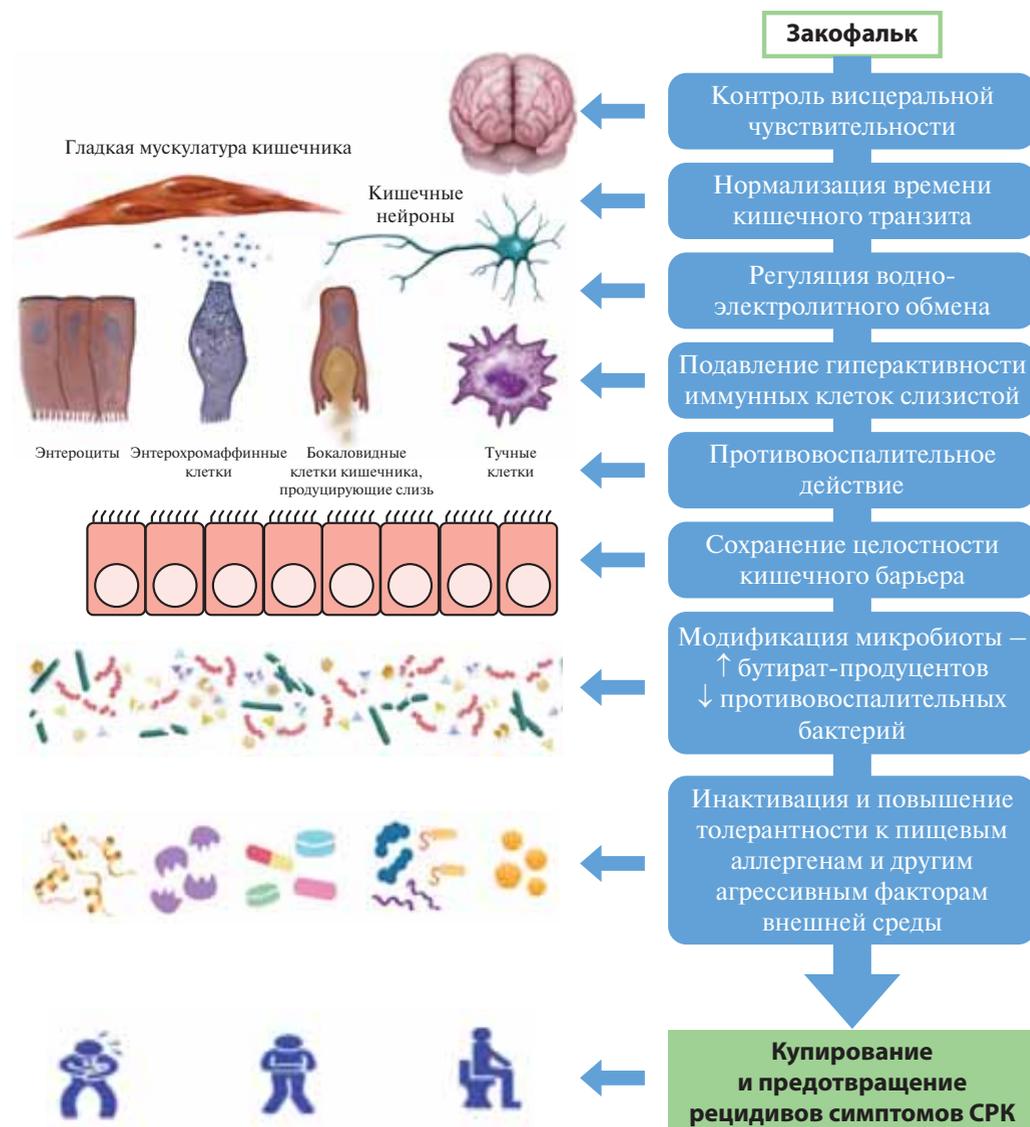
чению продолжительности ремиссии, однако большое число таких больных отказываются от приема психотропных средств в связи с развитием побочных эффектов. Для повышения эффективности медикаментозных схем лечения, а также с целью поддержания длительной ремиссии пациентам с СРК целесообразно назначать средства, оказывающие влияние на каждый механизм формирования симптомов и обладающее высоким профилем безопасности. Оптимальным выбором в данном случае представляется включение в схемы лечения пациентов СРК препаратов масляной кислоты – Закофалька.

Способность Закофалька воздействовать на основные патогенетические механизмы СРК, выделенные Римскими Критериями IV, в качестве терапевтических мишеней, позволяет рассматривать его в качестве перспективного терапевтического средства для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с СРК (рис. 35).

На основании этого разработана стратегия долгосрочной терапии пациентов СРК (рис. 36).

Мукофальк назначается в дозе 3-4 пакетика/мерных ложки на 4-6 недель, в последующем в поддерживающей дозе 1-2 пакетика/мерных ложки неограниченно долго.

Рисунок 35. Влияние Закофалька на основные патогенетические механизмы развития симптомов СРК



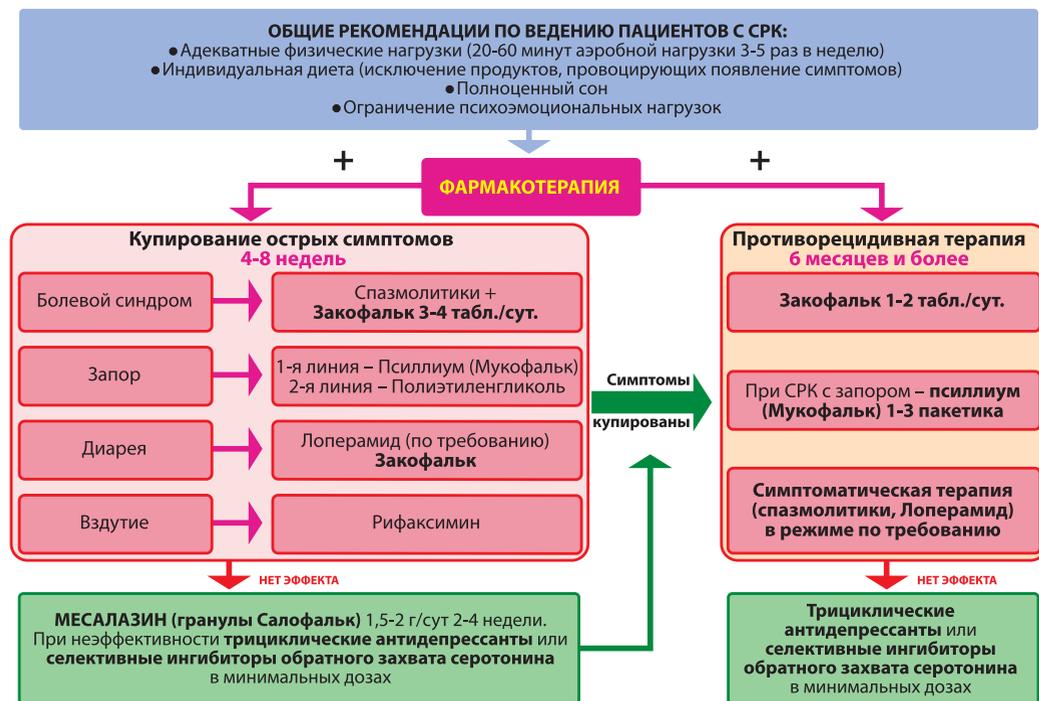
На первом этапе после установления диагноза СРК в соответствии с рекомендациями Рим IV и «Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации,

Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника» пациенту рекомендуются модификация образа жизни и диеты

и назначается терапия, включающая спазмолитик и препараты для нормализации частоты и консистенции стула в зависимости от типа нарушения стула (запор или диарея) в общетерапевтических дозировках. С целью усиления противоболевого эффекта

в данную схему включается Закофальк 3-4 табл./сут для нормализации висцеральной чувствительности и нормализации времени кишечного транзита и консистенции стула при диарее. Курс терапии составляет 4-8 недель.

Рисунок 36. Стратегия долгосрочной терапии СРК, основанная на клинических рекомендациях и новых данных о патофизиологии заболевания



На втором этапе после полного купирования симптомов пациенту рекомендуется:

- модификация образа жизни – физическая активность (фитнес, плавание, легкие пробежки, йога и др.);
- диета, которая требует индивидуального подбора, поскольку ни одна рекомендуемая при СРК диета не под-

твердила свое превосходство по сравнению с «традиционным» питанием. Национальным институтом повышения клинической квалификации Великобритании (NICE) разработаны рекомендации по питанию пациентов с СРК (рис 37).

Также пациентам с СРК с запором, а также при дефиците в рационе пи-

щевых волокон рекомендован прием псиллиума (Мукофальк) в индивидуально подобранной дозе – 1-2 пакета/мерной ложки в день длительно.

Рисунок 37. Принципы рационального питания пациентов с СРК

«Традиционная» диета при СРК

Прием пищи должен быть регулярным: «здоровые перекусы».

Не менее 8 чашек жидкости в день.

Чай/кофе – не более 3 чашек в день.

Ограничение алкоголя и газированных напитков.

Свежие фрукты и овощи – не более 3 порций в день (порция = 80 г).

Не употреблять сорбитол (жевательная резинка, подсластители усиливают диарею).

Псиллиум при дефиците в рационе пищевых волокон не только при запоре, но и при разжиженном стуле.

Исключать продукты, усиливающие симптомы.

- В качестве противорецидивной терапии симптомов (в первую очередь боли в животе) рекомендуется прием Закофалька в дозе 1-2 табл./сут длительно. Поскольку у пациентов СРК может сохраняться вялотекущее низкоактивное воспаление слизистой толстой кишки длительный прием Закофалька позволяет:

- контролировать висцеральную чувствительность и активность ЭНС;
- предотвращать повышенную проницаемость;
- инактивировать внутрикишечные пищевые и другие аллергены;
- стимулировать рост собственной бутират-продуцирующей флоры и образование эндогенной масляной кислоты.

Литература

1. Akbar A., Yiangou Y., Facer P. et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain // Gut.—2008.— Vol. 57.— P. 923-929.
2. Alda J. Leonel and Jacqueline I. Alvarez-Leite. Butyrate: implications for intestinal function. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012, 15:474-479.
3. Assisi RF. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. Minerva Gastroenterol Dietol. 2008 Sep;54(3):231-8.

4. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bel-lacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Oct; 17(4): 349-59.
5. Camilleri M, B Coulie, J F Tack. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001; 48: 125-131.
6. Card et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8) 1245-1253.
7. Canani R. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. // *World J Gastroenterol.* – 2011. 17(12).
8. Chassard C. et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838.
9. Chen J Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Jan 1;308(1):R18-27. doi: 10.1152/ajpregu.00298.2014. Epub 2014 Nov 19.
10. Gerald J Holtmann, Alexander C Ford, Nicholas J Talley. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-46.
11. Kejia Zhao, et al Clostridium butyricum regulates visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome by inhibiting colonic mucous low grade inflammation through its action on NLRP6 *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 1-8.
12. Krokowicz et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decrease incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis* (2014) 29: 387-393.
13. Humes DJ et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Apr;24(4):318-e163. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01863.x. Epub 2012 Jan 25.
14. Miquel, S. et al. Anti-nociceptive effect of Faecalibacterium prausnitzii in noninflammatory IBS-like models. *Sci. Rep.* 6, 19399; doi: 10.1038/srep19399 (2016).
15. Pedro Gonzalves, PhD, Joro Ricardo Araujo, PhD, and James P Di Santo, MD. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease *Inflamm Bowel Dis • Volume 24, Number 3, March 2018.*
16. Pozuelo, M. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci. Rep.* 5, 12693; doi: 10.1038/srep12693 (2015).
17. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика / Ардатская М.Д. – М.: Прима-Принт, 2017 2017. – 63 с.: ил. – ISBN 978-5-9907557-9-6.
18. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Прима Принт, 2016. – 72 с.: ил. – ISBN 978-5-9907558-2-6.

19. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*, 2017, 3, С.61-68.
20. Буторова Л.И., Свистунов А.А., Осадчук М.А. и др. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016 г.): что нового? *Клиническая медицина* № 11, 2017.
21. Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / Захаренко С.М.; Военно-мед. акад.им. С.М. Кирова, Каф. инфекционных болезней. – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.: ил. – ISBN 978-5-9500691-6-1.
22. Захаренко С.М. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника / Захаренко С.М. – Москва: Прима Принт, 2014. – 140 с.: ил. – ISBN 978-5-9905962-3-8.
23. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии.* 2016; 25(4): 71-80.
24. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014; 24(2): 92-101.
25. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. – М.: Прима Принт, 2016. – 64 с.
26. Немцов В.И., Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления о патогенезе и лечении. *Лечащий Врач*, 2015, № 6.
27. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии // *Альманах клинической медицины.* – 2018. – Том 46, № 5. – С. 396-425. – DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
28. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(6): 77-98.
29. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(5): 99-103.
30. Шульпекова Ю.О. и др. Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника. *РЖГГК*, 5, 2015.
31. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.

Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Киреева Н.В.

Висцеральная абдоминальная боль при функциональных заболеваниях кишечника

Основные механизмы развития

Современные подходы к терапии

Сдано в набор 01.02.2019

Подписано в печать 07.06.2019

Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная

Тираж 4000 экз. Заказ ДФ244

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

