

**• ИНФОРМАЦИОННЫЙ ОБЗОР № 3**

**Патофизиология острой боли в послеоперационном периоде**

В результате десятилетий исследований установлено, что острая боль после оперативного вмешательства имеет собственный патофизиологических механизм, который отражает периферическую и центральную сенсибилизацию, а также гуморальные факторы, способствующие развитию боли в покое и при движении. Это может нарушать функциональную способность и часто достигает кульминации в задержке восстановления после оперативного вмешательства [1,2,3].

**Активация ноцицепторов, сенсибилизация и гипералгезия:**

Хирургическая травма ведет к активации ноцицепторов и сенсибилизации. В результате пациенты страдают от постоянной боли в покое и от возросшей реакции на стимулы в месте операционной раны (первичная гипералгезия) [4,5].

* Различные хирургические процедуры (включая хирургическую обработку раны при острых ожогах) вовлекают отдельные органы и специфические ткани в очагах травмы и в прилегающих к ним областях, создавая множество паттернов сенсибилизации ноцицепторов и различий в качестве, локализации и интенсивности послеоперационных болей.
* Медиаторы, которые высвобождаются локально и системно во время оперативного вмешательства и после него, и которые способствуют сенсибилизации ноцицепторов, включают простагландины, интерлейкины, цитокины и нейротропины (например фактора роста нервов (NGF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), нейротропин (NT)-3, NT-5, и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)) [6,7].
* Снижение рН тканей и напряжения кислорода, а также повышение концентрации лактата сохраняются в месте оперативного вмешательства в течение нескольких дней. Эти реакции могут способствовать периферической сенсибилизации (например, C-волокна в мышечной ткани) и спонтанным болям после разреза. Кислоточувствительные ионные каналы (например ASIC3) скорее всего участвуют в передаче этого сигнала ишемического типа (1,8,9).
* Периферические нейтрофильные гранулоциты (NG) способствуют периферической сенсибилизации и развитию боли после хирургического разреза (10,11). Ответная реакция эндогенных CD14+ моноцитов (например через сигнальный путь TLR4) ассоциируется с динамикой послеоперационных болей во времени (12).
* Во время операционной травмы могут повреждаться нервы, после чего в них образуются спонтанные разряды. Спонтанное потенциалы действия в поврежденных нервах могут объяснять качественные особенности невропатической боли, которая может присутствовать в раннем послеоперационном периоде и может перерасти в хроническую нейропатическую боль [13].

**Центральная сенсибилизация при острой боли в послеоперационном периоде:**

* Вредные воздействия во время и после операции могут усилить ответы ноцицептивных нейронов в ЦНС (центральная сенсибилизация), тем самым усиливая интенсивность боли [14].
* Величина центральной сенсибилизации зависит от многих факторов, включая локализацию места проведения операции и степень повреждения тканей.
* Сенсибилазация спинного мозга, опосредованная рецепторами альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), способствует развитию болевого синдрома и гипералгезии после выполнения разреза [15].
* Фосфорилирование субъединицы GluR1 рецептора AMPA в положении Серин-831 посредством протеин киназы C гамма (PKC-гамма), но не других обычных изоформ PKC (PKC-aльфа, бета-I и бета-II), приводит к увеличению оборота Ca2 + проницаемых AMPA рецепторов плазматической мембраны нейронов [16].
* Количество GluR1 в спинном мозге на стороне операционного разреза увеличивается под воздействием старгазина, трансмембранного регуляторного белка рецепторов AMPA [17].
* Другие молекулы, участвующие в центральной сенсибилизации после выполнения хирургического разреза, включают фосфорилированные внеклеточные сигнал-связанные протеинкиназы (ERK) 1/2, BDNF, фактор некроза опухоли альфа (ФНОa), iNOS, митоген-активируемую протеинкиназу фосфатазу (MKP)3, моноаминоксидазу (MAO) B, звоноподобный рецептор (TLR) 4 и циклооксигеназу (ЦОГ) 2 (среди прочих).
* Спинальные ингибирующие механизмы могут быть способны предотвратить центральную сенсибилизацию после оперативного вмешательства, например через спинальные альфа-адренорецепторы, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) или, наряду с другими механизмами, путем увеличения транспортеров глутамата [18,19,20].
* Опиоиды модулируют центральную сенсибилизацию сложным образом. Некоторые исследования in vitro показывают, что опиоиды могут препятствовать сенсибилизации ноцицептивных сигнальных путей боли (21,22). Клинические исследования показывают, что опиоиды фактически усиливают передачу боли [23]; одним из механизмов может быть, например, кетамин чувствительное фосфорилирование спинальных NMDA-рецепторов (NR2B на Tyr1472) [24].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. Pain 2011; 152, S33.

2. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain—clinical implications of basic research. Best practice & research clinical anaesthesiology 2007; 21, 3-13.

3. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. Prog Neurobiol. 2013;104:1-37.

4. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635-51.

5. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. J Neurophysiol 2002;87:721-31.

6. Spofford, C. M., & Brennan, T. J. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. Anesthesiology 2012;117, 161-172.

7. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. J Pain 2008;9:650-7.

8. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. Anesthesiology 2013; 119, 1186-1197.

9. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. Current opinion in Anaesthesiology 2011; 24, 508-514.

10. Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. European Journal of Pain 2013;17: 654-663.

11. Sahbaie, P., Li, X., Shi, X., & Clark, J. D. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. Anesthesiology;2012:117, 602-612.

12. Fragiadakis GK, Gaudilliere B, Ganio EA, Aghaeepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. Anesthesiology 2015;123(6):1241-55.

13. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. Pain 2012;153(7):1478-1483.

14. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. Anesthesiology 2000;93:1294-302.

15. Zahn, P. K., Pogatzki-Zahn, E. M., & Brennan, T. J. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. Pain 2005;114, 499-510.

16. Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase Cy-dependent mechanism. Neuroscience 2013;240, 361-370.

17. Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Wang, Y., Shi, R., Liu, Y., Xu, J., Wu, A., Yue, Y., Wu, J., Guan, Y., & Wang, Y. (2014). Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. Anesthesiology 2014;121, 609-619.

18. Hayashida K1, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. Anesthesiology. 2007;106(3):557-62.

19. Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. Neuropharmacology 2016;105:607-17.

20. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. Pain. 2012;153(1):129-41.

21. Terman GW1, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. J Neurophysiol. 2001;85(2):485-94.

22. Drdla-Schutting R1, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkuhler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. Science. 2012;335(6065):235-8.

23. Guignard B1, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000;93(2):409-17.

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

**АВТОРЫ:**

Тимоти Дж. Бреннан (Timothy J. Brennan), MD, PhD

Профессор Самир Гергис и вице-председатель научных исследований

Временный руководитель отделения лечения острого болевого синдрома

Отделение анестезиологии

школа медицины Рой Джи. и Люсиль A. Карвер

Университет Айовы,

Айова-Сити, Айова

Эстер Покатски-Зан (Esther Pogatzki-Zahn), профессор, DM

Отделение анестезиологии, интенсивной терапии и лечения болевого синдрома университетская клиника Мюнстера Альберт-Швейцер Кампус, Мюнстер, Германия

**РЕЦЕНЗЕНТЫ**

Грегори Терман (Gregory Terman), MD, PhD

Профессор Отделения анестезиологии и лечения болевого синдрома и программы аспирантуры по нейробиологии Вашингтонского университета

Руководитель отделения лечения острого болевого синдрома, медицинский центр Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США

Патрик Тай (Patrick Tighe), MD, MS

Адъюнкт-профессор анестезиологии

Руководитель программы периоперационной аналитической группы

Медицинский факультет лечения острого и периоперационного болевого синдрома

Отделение анестезиологии

Флоридский университет

Гейнсвилл, Флорида, США

**Информация о Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain®, IASP)**

IASP является лидирующим профессиональным сообществом в науке, практике и образовании по проблеме боли. [Членство открыто для всех специалистов,](http://www.iasp-pain.org/Membership/?navItemNumber=501) участвующих в исследованиях, диагностике и лечении болевого синдрома. IASP насчитывает более 7000 членов в 133 странах, 90 национальных отделений и 20 специальных групп.

**В рамках Всемирного года борьбы с послеоперационной болью IASP предлагает серию информационных обзоров, охватывающих отдельные темы, связанные с послеоперационной болью. Эти документы были переведены на несколько языков и доступны для свободного скачивания. Для получения дополнительной информации посетите сайт**  [**www.iasp-pain.org/globalyear**](http://www.iasp-pain.org/globalyear)