

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И НОЦИЦЕПТИВНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Хабиров Ф.А.^{1,2}, Гранатов Е.В.², Ахмедова Г.М.¹, Аверьянова Л.А.², Бабичева Н.Н.², Хайбуллин Т.И.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и мануальной терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия;

²Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Татарстана, Казань, Россия

В обзоре рассмотрены основные нейрофизиологические методы оценки ноцицептивной системы человека: стимуляционная электромиография, микронейрография, мигательный рефлекс (включая ноцицептивный), ноцицептивный флексорный рефлекс, лазерные вызванные потенциалы, боль-ассоциированные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы. Предложен план нейрофизиологического исследования в зависимости от поставленной задачи: определение порога болевой чувствительности, проводимости по периферическим и центральным ноцицептивным путям, а также оценка эффективности анальгетиков.

Ключевые слова: сенсорная система; ноцицепция; проводящие пути; нейрофизиологическая оценка; план исследования.

Контакты: Фарит Ахатович Хабиров; farit.habirov@tatar.ru

Для ссылки: Хабиров Ф.А., Гранатов Е.В., Ахмедова Г.М. и др. Нейрофизиологические методы оценки болевой чувствительности и ноцицептивных проводящих путей нервной системы. Российский журнал боли. 2015;(2):41–45.

Neurophysiological methods for evaluating pain sensitivity and nociceptive pathways

Khabirov F.A.^{1,2}, Granatov E.V.², Akhmedova G.M.¹, Averyanova L.A.², Babicheva N.N.², Khaibullin T.I.^{1,2}

¹Department of Neurology and Manual Therapy, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

²Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

The review considers main neurophysiological methods for evaluating the human nociceptive system, such as stimulation electromyography, microneurography, optico-facial winking reflex (including nociceptive one), nociceptive flexion reflex, laser-evoked potentials, pain-related evoked potentials, and somatosensory evoked potentials. The design of a neurophysiological study is proposed according to the goal to be sought: determination of the threshold of pain sensitivity, conduction along the peripheral and central nociceptive pathways and evaluation of the efficacy of analgesics.

Keywords: sensory system; nociception; pathways; neurophysiological evaluation; study design.

Contact: Farit Akhatovich Khabirov; farit.habirov@tatar.ru

For reference: Khabirov F.A., Granatov E.V., Akhmedova G.M., et al. Neurophysiological methods for evaluating pain sensitivity and nociceptive pathways. Rossiyskiy Zhurnal Boli. 2015;(2):41–45.

План нейрофизиологического исследования

Сенсорная система обеспечивает восприятие пяти основных видов чувствительности: механорецепции, терморепреции, ноцицепции, проприоцепции и висцероцепции. Посредством этих субмодальностей формируется перцепция сенсорной информации с кожи, скелетно-мышечной системы и внутренних органов. К тому же соматосенсорные афференты вовлечены во множество ключевых рефлекторных дуг и цепей обратной связи с замыканием на уровне спинного мозга, ствола и полушарий головного мозга (см. рисунок).

Объективная оценка ноцицептивной чувствительности — одно из наиболее перспективных направлений нейрофизиологии. Она позволяет потенциально определить функциональное состояние нервных структур, обеспечивающих восприятие боли и эффективность противоболевой терапии. В настоящее время предложено большое число подходов к нейрофизиологической объективизации ноцицепции. Многие из них основаны на первичной стимуляции волокон периферических нервов (тонких слабо миелинизированных А-дельта-волокон или тонких немиелинизированных С-волокон, реже толстых хорошо миелинизированных А-бета-волокон), воспринимающих болевое

раздражение, с последующей регистрацией рефлекторных реакций или изменений биоэлектрической активности сенсорной коры головного мозга [4].

С учетом многоуровневого строения проводящих путей сенсорной системы план нейрофизиологического исследования целесообразно разделить на несколько этапов (см. таблицу):

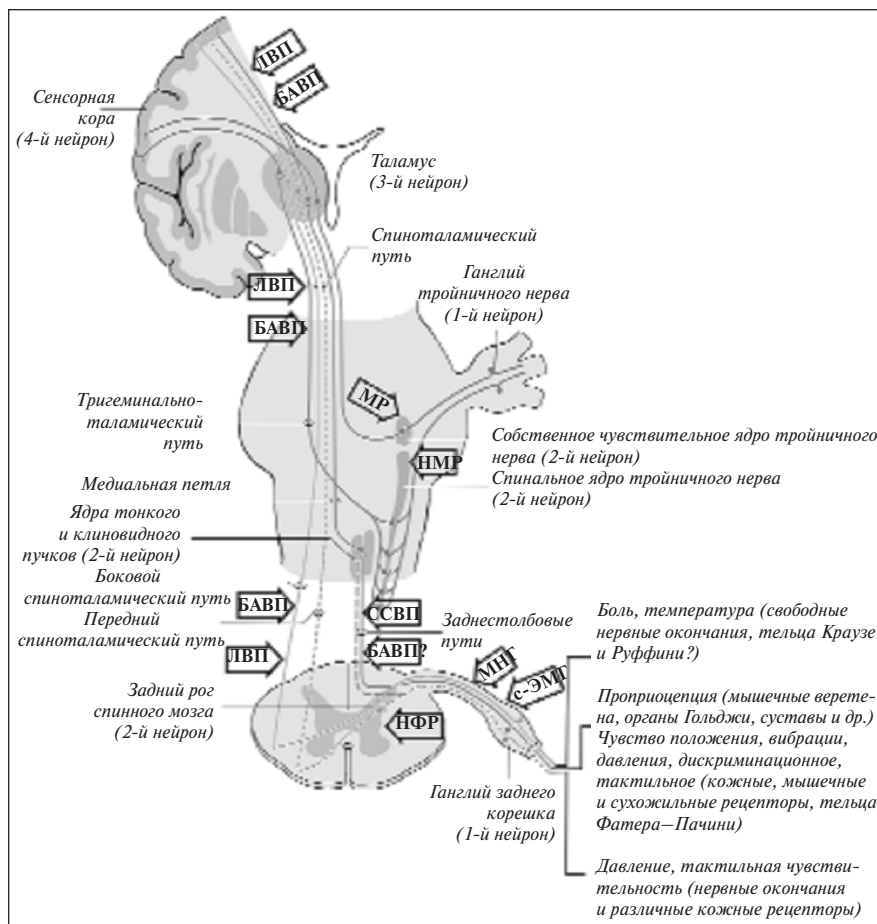
1. Определение порога болевой чувствительности (позволяет получить первичные данные о наличии гипотезы или анальгезии).

2. Определение проводимости по ноцицептивным путям периферических нервов (оценка сохранности или активности периферических проводящих путей).

3. Определение проводимости по ноцицептивным спиноталамическим и таламокортикальным путям ЦНС (оценка сохранности центральных проводящих путей).

4. Влияние анальгетиков на ранее зарегистрированные порог болевой чувствительности и проводимость по периферическим и центральным ноцицептивным путям (объективизация анальгезирующего действия препаратов).

Логично в соответствии с этим планом систематизировать использование существующих методик нейрофизиологических исследований с учетом их реальной применимости.



Анатомия сенсорной системы и точки приложения рассматриваемых нейрофизиологических методов оценки. Объяснение в тексте

Стимуляционная электромиография

Стимуляционная электромиография (с-ЭМГ) – рутинный неинвазивный нейрофизиологический метод изучения проводимости по периферическим нер-

вам. Стандартный электрод стимулирует толстые миелинизированные А-бета сенсорные волокна, оставляя интактными А-дельта- и С-волокна за счет их высокого порога возбуждения, при этом импульс по А-бета-волокнам распространяется как ортодромно, в направлении спинного мозга, так и антидромно, в направлении дистальных отделов нервов [3].

Применимость нейрофизиологических исследований ноцицепции в зависимости от поставленной задачи

Нейрофизиологические методы	порог болевой чувствительности	Задача исследования		
		проводимость по периферическим ноцицептивным путям	проводимость по центральным ноцицептивным путям	влияние анальгетиков
с-ЭМГ	–	+/-	–	–
МНГ	–	+	–	–
МР: стандартный ноцицептивный (вызванный концентрическим электродом)	– +	+ +	+ +	– +
НФР	+	+	–	+
ЛВП	+	+	+	+
БАВП (вызванный концентрическим электродом)	+	+	+	+
ССВП	–	–	–	–

Микронейрография

Микронейрография (МНГ) — минимально инвазивная методика, с помощью которой осуществляется регистрация проведения импульса всего с нескольких аксонов путем введения в периферический нерв воспринимающего микроэлектрода. Метод позволяет зарегистрировать потенциалы действия отдельных аксонов МНГ и в настоящее время является единственным, способным регистрировать и количественно характеризовать положительную сенсорную симптоматику, опосредованную толстыми миелинизированными волокнами (тактильные парестезии и дизестезии) или малыми миелинизированными и немиелинизированными волокнами (спонтанная боль). Возможность проведения интраневральной микростимуляции может продемонстрировать прямую связь между активностью в периферических нервных волокнах и восприятием боли. Проспективные исследования не выявили значимого повреждающего действия данной методики на исследуемый нерв при правильном ее выполнении. В то же время это исследование проводят только в нескольких лабораториях мира, поэтому на практике оно может быть выполнено в единичных случаях; к тому же нормативные значения регистрируемых показателей до настоящего времени не разработаны. Таким образом, МНГ потенциально применима для оценки ноцицептивных путей периферических нервов [5].

Боль-ассоциированные рефлексы

Мигательный рефлекс (МР). Среди боль-ассоциированных рефлексов вследствие технической простоты регистрации наиболее популярна оценка МР, вызываемого электростимуляцией А-бета-волокон верхней ветви тройничного нерва. Примечательно, что МР, включающий компоненты R1 и R2, позволяет отдельно оценить функционирование рефлекса, опосредованного волокнами как глубокой (тактильная, вибрационная), так и поверхностной (болевая, температурная) чувствительности. А-бета-волокна глубокой эпикритической чувствительности заканчиваются на ипсилатеральном чувствительном ядре тройничного нерва (*nucl. principalis nervi trigemini*), расположенном на уровне моста. В то время как А-дельта- и С-волокна поверхностной протопатической чувствительности заканчиваются на ипсилатеральном спинальном ядре тройничного нерва (*nucl. spinalis nervi trigemini*), который посредством связей через задний продольный пучок и ретикулярную формацию передает импульс к контралатеральному спинальному ядру [8]. В последующем сигналы от собственного ядра передаются ипсилатеральному двигательному ядру лицевого нерва, волокна которого иннервируют периорбитальную мимическую мускулатуру, вызывая видимое моргание, что регистрируется в форме раннего хорошо воспроизводимого компонента R1 (латентность 10–13 мс). Сигналы же от спинальных ядер передаются обоим ядрам лицевого нерва, что в последующем вызывает невидимое сокращение периорбитальной мускулатуры, регистрируемое в виде позднего плохо воспроизводимого и полифазного компонента R2 с латентностью в диапазоне 30–70 мс. Разработана методика вызывания ноцицептивного мигательного рефлекса (НМР) с применением концентрических стимулирующих электродов, которые позволяют изолированно раздражать кожные болевые рецепторы А-дельта-волокон тройничного нерва и таким образом изолированно регистрировать компонент R2 без раннего R1 [9]. При стимуляции концентрическим электродом ис-

пытываемый поначалу воспринимает стимул как покалывание булавкой, но при увеличении силы тока появляется чувство болезненного укола, таким образом можно объективно определить порог болевой чувствительности (по восходящей и нисходящей методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества неврологов) [3]. Изменения нейрофизиологических показателей А-бета-вызванного МР переменны, к наиболее объективным отклонениям можно отнести изменение амплитудных и латентных характеристик компонента R1. При грубых тройничных невралгиях с гипоалгезией или тройничной невралгии R1 либо не регистрируется, либо уменьшается его амплитуда (чувствительность — 87 %, специфичность — 94 %). В других исследованиях продемонстрировано, что у больных с постгерпетической невралгией специфичность изменений МР составила 100%, чувствительность — 73%. НМР затормаживается у больных с атипичной одонталгией, подтверждая ее невропатический генез [2]. У больных рассеянным склерозом с мостовым очаговым поражением, клинически проявляющимся нарушением болевой и тактильной чувствительности на лице, возможно одностороннее или двустороннее увеличение латентности R1, что свидетельствует о вовлечении в демиелинизирующее воспаление внутримозговых тригеминальных волокон [10]. Применение местных анальгетиков вызывает увеличение болевого порога и изменение компонента R2 при регистрации НМР. Таким образом, МР можно применять для комплексной оценки болевого порога на лице, состояния ноцицептивных путей на периферическом/центральной уровне и эффективности воздействия анальгетиков.

Ноцицептивный флексорный рефлекс (НФР) — сгибаемый спинальный рефлекс (в некотором роде аналог рефлекса Хофмана), регистрируемый с короткой головки двуглавой мышцы бедра при электрической стимуляции икроножного нерва. НФР состоит из компонентов RII и RIII, которые последовательно регистрируются при постепенном увеличении силы электростимуляции [1]. Латентность RII составляет 40–70 мс, он появляется при неболевой стимуляции, воспринимаемой как легкое покалывание, и связан со стимуляцией А-альфа- и А-бета-волокон. Данный рефлекс замыкается на сегментарном уровне спинного мозга. Компонент RIII ответа отличается большей латентностью (90–130 мс), регистрируется только при болевом ощущении в месте стимуляции и возникает в связи с активацией А-дельта-волокон. Вопрос об уровне замыкания рефлекторной дуги компонента RIII является предметом дискуссий. Представители ортодоксальной точки зрения считают, что рефлекторная дуга замыкается на сегментарном уровне спинного мозга, а большая латентность RIII объясняется более низкой скоростью распространения возбуждения по А-дельта-волоконкам (2–10 м/с). По мнению других авторов, рефлекс замыкается на уровне ретикулярной формации продолговатого мозга, т. е. представляет собой разновидность спино-бульбо-спинального рефлекса. В клиническом плане НФР важен прежде всего для объективной количественной оценки болевого порога в нижних конечностях [4].

Ноцицептивные вызванные потенциалы

Лазерные вызванные потенциалы (ЛВП) — объективный нейрофизиологический метод оценки проводимости по ноцицептивным путям, начиная от периферических нервов и заканчивая сенсорной корой головного

мозга. В качестве стимулятора применяют CO₂-инфракрасный лазер, который позволяет изолированно возбуждать кожные ноцицептивные А-дельта- или С-волокна [14]. Угнетение, сенситизация и ноцицепторное привыкание минимизируются медленным движением лазерного пучка во время исследования. В процессе процедуры у испытуемого возникает чувство терпимой боли, подобно уколу булавкой. ЛВП регистрируются со скальпа головы: активный электрод располагается в проекции отведения Cz (по международной системе 10–20), референтными электродами служат сцепленные ушные электроды A1–A2. При стимуляции дистальных отделов руки регистрируют позитивный пик P340, дистальных отделов ноги – пик P400. У здоровых испытуемых они более высокоамплитудные и стабильные в сравнении с негативным пиком. В многочисленных исследованиях А-дельта-волокон метод ЛВП продемонстрировал высокую специфичность, но низкую чувствительность (при учете ответов, когда патологией считается только полное отсутствие регистрации потенциалов; чувствительность будет значительно увеличиваться в случае применения рекомендованных нормальных показателей амплитуд пиков) [4]. Проведено только одно исследование проводимости по С-волоконкам с использованием ЛВП (ограничено территорией иннервации тройничного нерва). Регистрация ЛВП при стимуляции С-волокон с конечностей до сих пор технически слишком сложна для реального клинического применения [3, 11].

Боль-ассоциированные вызванные потенциалы (БАВП) – новый метод исследования с применением плоского концентрического стимулирующего электрода. Благодаря концентрической конструкции и небольшому расстоянию между анодом и катодом эти электроды обеспечивают высокую плотность тока при его низкой силе. Предполагается, что деполяризация ограничивается поверхностным слоем дермы, содержащей ноцицептивные А-дельта-волокна, и не достигает более глубоких слоев, которые содержат преимущественно А-бета-волокна. Этот тип стимуляции – неинвазивный, дешевый и легко выполнимый. Наложение воспринимающих электродов аналогично таковому при регистрации ЛВП. Анализируют корковый компонент N–P (латентность пика P при стимуляции пальцев руки составляла от 142,7 до 149,2 в зависимости от методики стимуляции) [7]. БАВП применяются у больных ВИЧ-ассоциированными и диабетическими полиневропатиями. При этих состояниях БАВП либо не вызываются вовсе, либо сильно редуцированы [12]. Также БАВП значительно угнетаются при использовании местных анальгетиков в области стимуляции. В то же время существует иная точка зрения на исследования с применением концентрического стимулирующего электрода. Возможно, при этом способе стимуляции воздействие происходит все же преимущественно на А-бета-волокна. На это указывает, во-первых, меньшая латентность регистрируемых пиков (почти в 2 раза), чем при ЛВП, что свидетельствует о большей скорости распространения возбуждения по стимулируемым проводящим путям, во-вторых, БАВП регистрируются в тех случаях, когда ЛВП полностью исчезают, например при сирингомиелии с изолированным нарушением поверхностной чувствительности и альтернирующем синдроме Валленберга–Захарченко (справедливости ради следует уточ-

нить, что эти результаты получены в единичных случаях). Соответственно, применимость в клинической практике БАВП посредством стимуляции концентрическими электродами остается спорной и подлежит дальнейшему изучению и испытанию [13].

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) – ценный и легко осуществимый нейрофизиологический метод оценки проводимости по центральным путям глубокой чувствительности (пути задних столбов, медиальной петли, таламокортикальные), но в то же время не позволяющий оценить проводимость по путям поверхностной чувствительности (спиноталамическим и таламокортикальным), так как в процессе электростимуляции периферических нервов происходит возбуждение А-бета-волокон [4]. ССВП в сочетании с методом ЛВП целесообразно применять в случаях диссоциированных сенсорных нарушений у больных рассеянным склерозом или сирингомиелией (с клиническими признаками проводниковых гипоалгезии/термогипестезии или феноменом Лермитта) с целью объективизации сохранной проводимости по путям глубокой чувствительности [15].

Заключение

Для определения порога болевой чувствительности с конечностей и оценки влияния анальгетиков целесообразна регистрация НФР или БАВП. С целью оценки проводимости по периферическим ноцицептивным путям ограничено применима с-ЭМГ, предназначенная прежде всего для выявления нарушения проводимости по толстым и хорошо миелинизированным А-бета-сенсорным волокнам при типичных вариантах невропатий с болевыми проявлениями. Потенциально перспективным малоинвазивным методом оценки активности периферических сенсорных нервов можно считать МНГ, которая пока проводится крайне редко из-за технических сложностей.

МР – полезный метод диагностики тройничной невропатии или симптоматической тройничной невралгии (например, у больных рассеянным склерозом), тогда как у больных с классической идиопатической тройничной невралгией метод малоинформативен. МР и НМР выгодно отличаются тем, что позволяют оценить болевой порог в области лица, состояние центральных и периферических ноцицептивных структур, а также эффект анальгетиков.

Метод ЛВП – наиболее ценный инструмент для оценки функции А-дельта-волокон у больных с невропатической болью и применим для изучения проводимости по спиноталамическим и таламокортикальным путям, но остается редким исследованием в рутинной практике, что связано с трудностью приобретения лазерных стимуляторов и их адаптации к существующему коммерческому нейрофизиологическому оборудованию. В связи с этим остается актуальной разработка других способов стимуляции болевых рецепторов, потенциально позволяющая сделать исследование ноцицептивных вызванных потенциалов более доступным. К одному из таких методов можно отнести БАВП с применением концентрических электродов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Arendt-Nielsen L., Sonnenborg F.A., Andersen O.K. Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;81:165–73.
2. Baad-Hansen L., List T., Kaube H., et al. Blink reflexes in patients with atypical odontalgia and matched healthy controls. *Exp Brain Res.* 2006;172:498–506.
3. Cruccu G., Sommerer C., Anand P., et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised. 2009. *Eur J Neurol.* 2010;17:1010–8.
4. Cruccu G., Aminoff M.J., Curio G., et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1705–19.
5. Jorum E., Schmelz M. Microneurography in the assessment of neuropathic pain. *Handb Clin Neurol.* 2006;81:427–38.
6. Kakigi R., Kuroda Y., Neshige R., et al. Physiological study of the spinothalamic tract conduction in multiple sclerosis. *J Neurological Sci.* 1992;107:205–9.
7. Katsarava Z., Ayzenberg I., Sack F., et al. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache.* 2006;46:1511–7.
8. Katsarava Z., Ellrich J., Diener H.C., et al. Optimized stimulation and recording parameters of human nociception specificity blink reflex recordings. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1932–6.
9. Kaube H., Katsarava Z., Kaufer T., et al. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:413–6.
10. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. *Brain.* 1975;98(3):413–26.
11. Mouraux A., Iannetti G.D., Colon E., et al. Nociceptive steady-state evoked potentials elicited by rapid periodic thermal stimulation of cutaneous nociceptors. *J Neurosci.* 2011;31(16):6079–87.
12. Obermann M., Katsarava Z., Esser S., et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain.* 2008;138:79–86.
13. Perchet C., Frot M., Charmarty A., et al. Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial EEG study. *Pain.* 2012;153:1244–52.
14. Tran T.D., Lam K., Hoshiyama M., et al. A new method for measuring the conduction velocities of Ab-, A δ - and C-fibers following electric and CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Letters.* 2001;301:187–90.
15. Truini A., Galeotti F., Cesa S. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2012;153:2048–54.