



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Patologijos ir teismo medicinos katedra

Agnė Jakubėnaitė, VI kursas, 6 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Lėtinio skausmo patofiziologija. Literatūros apžvalga

Pathophysiology of Chronic Pain. Literature Review

Darbo vadovas

Lekt. Lina Barkienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Dr. Arvydas Laurinavičius

Vilnius, 2026

agne.jakubenaite@mf.vu.stud.lt

Turinys

Santrumpos	2
Summary	3
Santrauka	3
Įvadas	4
Metodologija	5
Literatūros apžvalgos rezultatai.....	7
1. LĖTINIO SKAUSMO KLASIFIKACIJA	7
1.1. Nociceptinis skausmas.....	8
1.2. Neuropatinis skausmas	9
1.3. Nociplastinis skausmas	10
1.4. Mišrus skausmas	13
2. SKAUSMO FIZIOLOGIJA	13
2.1. Transdukcija	14
2.2. Transmisija.....	16
2.3. Moduliacija	18
2.4. Percepcija	21
3. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI	22
3.1. Lėtinio skausmo periferiniai mechanizmai	23
3.1.1. Periferinių nervų struktūrų pokyčiai	23
3.1.2. Periferinė sensitizacija – esminis mechanizmas.....	24
3.1.3. Pakitusi neuronų veikla	28
3.1.4. Simpatinės nervų sistemos svarba lėtiniame skausme	29
3.1.5. Neneuroninių ląstelių dalyvavimas	30
3.2. Lėtinio skausmo centriniai mechanizmai	32
3.2.1. Nugaros smegenų užpakalinis ragas: pagrindinė centrinės sensitizacijos vieta	33
3.2.2. Neurouždegimas – glijos ląstelės	35
3.2.3. Nusileidžiančios nervinės laidų sistemos sutrikimai.....	36
3.2.4. Struktūrinis CNS plastiškumas	37
Diskusija ir rekomendacijos	39
Išvados.....	40

Santrumpos

AMPA – α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgštis (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*)

ATF – Adenozintrifosfatas

BDNF – Smegenų kilmės neurotrofinio veiksnys (angl. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

CGRP – Su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *Calcitonin Gene Related Peptide*)

CNS – Centrinė Nervų Sistema

CPM – Sąlyginė skausmo moduliacija (angl. *Conditioned Pain Modulation*)

DNIC – Difuzinė žalingų dirgiklių sukelta inhibicija (angl. *Diffuse Noxious Inhibitory Controls*)

DPMS – Nusileidžianti skausmo moduliacijos sistema (angl. *Descending Pain Modulatory System*)

GABA – γ -aminosviesto rūgštis (angl. *γ -aminobutyric acid*)

GPCR – Su G baltymu susietas receptorius (angl. *G Protein-Coupled Receptors*)

IASP – Tarptautinė skausmo tyrimų asociacija (angl. *International Association for the Study of Pain*)

IENF – Intraepiderminės nervinės skaidulos (angl. *Intraepidermal Nerve Fibers*)

KRSS – Kompleksinis Regioninis Skausmo Sindromas

LTD – Ilgalaikė depresija (angl. *Long Term Depression*)

LTP – Ilgalaikis potencijavimas (angl. *Long Term Potentiation*)

NGF – Nervų augimo faktorius (angl. *Nerve Growth Factor*)

NMDA – N-metil-D-aspartatas

NVNU – Nesteroidiniai Vaistai Nuo Uždegimo

PAG – Periakveduktinė pilka medžiaga (angl. *Periaqueductal Grey*)

RVM – Rostrinę ventromedialinę pailgųjų smegenų sritis (angl. *Rostral Ventromedial Medulla*)

SNS – Simpatinė Nervų Sistema

SP – Substancija P (angl. *Substance P*)

WDR – Plataus dinaminio diapazono (angl. *Wide Dynamic Range*)

Summary

Chronic pain is a significant public health problem, affecting approximately 20% of the population and imposing a substantial social and economic burden. Despite scientific advances, its pathophysiology remains complex and not yet fully understood.

The aim of this extended literature review is to synthesize current knowledge on the pathophysiological mechanisms underlying the transition from acute to chronic pain. First the classification of chronic pain based on underlying mechanisms was reviewed and the physiological foundations of nociception were discussed. Then, the key peripheral and central mechanisms contributing to pain chronification were analyzed.

The literature review was conducted using the PubMed database, including articles published between 2015 and 2026. MeSH terms were applied to ensure accuracy and relevance of the search results. In addition, terminology from the International Association for the Study of Pain (IASP) and major textbooks of physiology and pain were used.

The pathophysiology of chronic pain is multidimensional and involves a complex interplay between peripheral and central mechanisms. A key mechanism is sensitization, characterized by increased neuronal responsiveness to normal stimuli and the emergence of responses to subthreshold stimuli. At the peripheral level, nociceptive neuron sensitization, neuroactive mediators (released by neuronal, immune, and non-immune cells), and structural remodeling of nerve fibers play a major role. At the central level, central sensitization is crucial and is associated with synaptic plasticity, reduced inhibition, NMDA receptor activation, and neuroinflammation. In addition, dysfunction of descending modulatory systems and reorganization of brain structures contribute to altered pain perception. These processes are dynamic and highly interconnected.

Due to the complex interplay of these mechanisms, achieving effective management of chronic pain remains challenging. Despite significant progress, a mismatch between experimental and clinical research persists, limiting the implementation of new therapeutic strategies into practice. To improve treatment outcomes, it is essential to advance longitudinal human studies, standardize assessment methods, and develop mechanism-based, individualized treatment approaches.

Santrauka

Lėtinis skausmas yra reikšminga visuomenės sveikatos problema, liečianti apie 20 % gyventojų ir sukelianti didelę socialinę bei ekonominę naštą. Nepaisant mokslo pažangos, jo patofiziologija išlieka sudėtinga ir ne iki galo suprasta.

Šios išplėstinės literatūros apžvalgos tikslas – apibendrinti dabartines žinias apie patofiziologinius mechanizmus, lemiančius skausmo perėjimą į lėtinę formą. Siekiant šio tikslo, buvo apžvelgta lėtinio skausmo klasifikacija pagal veikimo mechanizmus, aptarti nocicepcijos fiziologiniai pagrindai bei išanalizuoti pagrindiniai periferiniai ir centriniai mechanizmai, lemiantys perėjimą į lėtinį skausmą.

Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje, įtraukiant 2015–2026 m. publikuotus straipsnius. Paieškai taikyti MeSH terminai, siekiant užtikrinti rezultatų tikslumą ir aktualumą. Papildomai remtasi International Association for the Study of Pain (IASP) terminologija bei pagrindiniais fiziologijos ir skausmo vadovėliais.

Apžvalgos rezultatai parodė, kad lėtinio skausmo patofiziologija yra daugiamatė ir apima sudėtingą periferinių ir centrinių mechanizmų sąveiką. Esminis mechanizmas lemiantis perėjimą nuo ūmaus į lėtinį skausmą yra sensitizacija, kai neuronų reaktyvumas įprastiems dirgikliams sustiprėja ir atsiranda atsakas poslenkstiniams dirgikliams. Periferiniu lygmeniu svarbų vaidmenį atlieka nociceptinių neuronų sensitizacija, neuroaktyvus mediatoriai (išskiriami neuronų, imuninių ir neimuninių ląstelių) ir nervinių skaidulų struktūros pakitimas. Centrinio lygmeniu išskiriama centrinė sensitizacija, susijusi su sinapsiniu plastiškumu, sumažėjusia inhibicija, NMDA receptorių aktyvacija bei neurouždegimu. Taip pat nustatyti nusileidžiančių moduliacinių sistemų sutrikimai ir smegenų struktūrų reorganizacija, lemianti skausmo percepcijos pokyčius. Šie procesai yra dinamiški ir tarpusavyje susiję.

Dėl sudėtingos šių mechanizmų sąveikos, labai sunku pasiekti efektyvų lėtinio skausmo gydymą. Nepaisant reikšmingos pažangos, išlieka neatitikimas tarp eksperimentinių ir klinikinių tyrimų, kuris riboja naujų terapinių strategijų taikymą praktikoje. Siekiant pagerinti gydymo rezultatus, būtina plėtoti ilgalaikius klinikinius tyrimus, standartizuoti vertinimo metodus ir kurti mechanizmais pagrįstas, individualizuotas gydymo strategijas.

Raktažodžiai: lėtinis skausmas; patofiziologija; periferinė sensitizacija; centrinė sensitizacija; neuroplastiškumas

Ivadas

Tarptautinė skausmo tyrimų asociacija (angl. *International association for the Study of Pain*, IASP) skausmą apibrėžia kaip „nemalonų sensorinį ir emocinį potyrį, susijusį su faktiniu ar potencialiu audinių pažeidimu“ (1). Skausmas yra dažniausia priežastis dėl kurios pacientai kreipiasi į medikus ir yra nepriklausomas padidėjusio mirtingumo rizikos veiksnys (2). Nors ūminis skausmas yra esminis

apsauginis mechanizmas, signalizuojantis apie audinių pažeidimą, lėtinis skausmas neapsiriboja šiuo fiziologiniu vaidmeniu ir kartais tęsiasi ilgai po to, kai pradinė priežastis buvo pašalinta (3).

Lėtinis skausmas paprastai apibrėžiamas kaip skausmas, trunkantis ilgiau nei 3 mėnesius. Jis vis labiau pripažįstamas kaip sudėtingas, daugiamatis sutrikimas, liečiantis maždaug 20 % pasaulio gyventojų ir esantis viena pagrindinių ilgalaikės negalios bei socialinės ir ekonominės naštos priežasčių visame pasaulyje (4). Netinkamai kontroliuojamas lėtinis skausmas yra susijęs su reikšmingu fizinės ir emocinės funkcijos blogėjimu ir bendros gyvenimo kokybės mažėjimu (5).

Lėtinio skausmo raida yra sudėtingas procesas, kuris dar nėra iki galo suprastas. Jis šiuo metu suprantamas ne kaip užsitęsęs ūminio nociceptinio signalizavimo pasireiškimas, o kaip atskira patologinė būklė, apimanti neadaptyvius pokyčius keliose sistemose (4).

Lėtinio skausmo patofiziologija jau keletą metų yra skausmo tyrimų dėmesio centre: molekulinį mechanizmų išaiškinimas pasiekė didelę pažangą, bet šie atradimai bus sėkmingai pritaikyti klinikinėje praktikoje negreitai. Klinikinėje praktikoje, lėtinio skausmo gydymas išlieka nepakankamas: vis dar vyrauja empirinis pacientų gydymas, o diagnostikos priemonėms trūksta specifiskumo nustatant tikrąją skausmo priežastį (6).

Šiuolaikinės klasifikacijos išskiria tris pagrindines lėtinio skausmo kategorijas, pagrįstas veikimo mechanizmu: nociceptinį, neuropatinį ir nociplastinį. Vis dažniau pripažįstama, kad gydymo strategijos, pagrįstos patofiziologiniais mechanizmais, yra veiksmingesnės nei tos, kurios pagrįstos vien etiologija ar ligos klasifikacija. Norint pagerinti gydymo rezultatus, būtina toliau tirti lėtinio skausmo patofiziologiją (7). Lėtinio skausmo patirtis yra labai individuali, todėl veiksmingam skausmo valdymui būtini individualūs gydymo planai (3).

Šios literatūros apžvalgos tikslas – apibendrinti dabartines žinias apie patofiziologinius mechanizmus, lemiančius skausmo perėjimą į lėtinę formą. Siekdami pateikti išsamią apžvalgą, pirmiausia pristatysime dabartinę IASP pateiktą lėtinio skausmo klasifikaciją ir priminsime pagrindinius nocicepcijos fiziologijos pagrindus. Toliau šiame darbe bus nuosekliai nagrinėjamas perėjimas nuo ūminio prie lėtinio skausmo, iš pradžių analizuojant periferinius, o vėliau - centrinius mechanizmus.

Metodologija

Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje. Į literatūros analizę įtraukti straipsniai, publikuoti nuo 2015 m. iki 2026 m. Taip pat remtasi International Association for the Study of Pain

(IASP) terminologija bei *Wall ir Melwack's textbook of pain* (6-as leidimas) ir *Guyton and Hall textbook of physiology* (14-as leidimas).

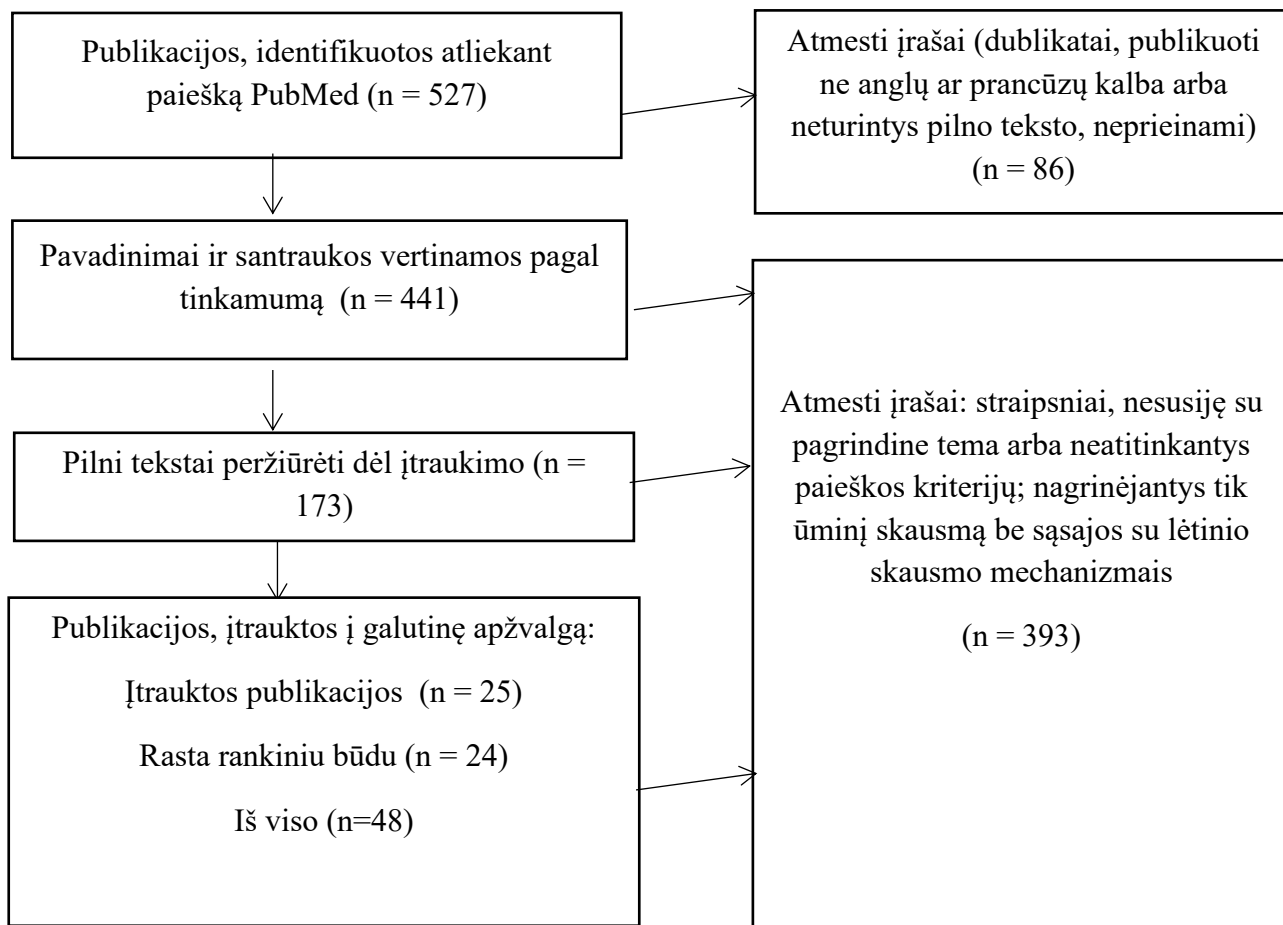
Siekiant užtikrinti tikslus ir aktualius rezultatus, buvo naudojami MeSH (medicininių temų žodynas angl. *Medical Subject Headings*) terminai.

Pagrindinė paieškos:

- ("chronic pain/physiopathology"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (bookdocs[Filter] OR review[Filter]) AND (humans[Filter]))
- ("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract]) AND ("transduction" OR "peripheral mechanisms" OR "peripheral sensitization")
- ("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract]) AND ("pain perception"[MeSH Terms] OR "pain perception"[Title/Abstract]) AND ("brain" OR "cortex" OR "neuroplasticity")
- (Chronic Pain"[Mesh]) AND (central sensitization)

Atmetimo kriterijai: straipsniai, nesusiję su pagrindine tema arba neatitinkantys paieškos kriterijų; publikuoti ne anglų ar prancūzų kalba; kurių pilnas tekstas neprieinamas; nagrinėjantys tik ūminį skausmą be sąsajos su lėtinio skausmo mechanizmais. Siekiant praplėsti ir pagilinti literatūros apžvalgą, dalis papildomų šaltinių buvo atrinkti rankiniu būdu, analizuojant pirminių straipsnių bibliografijas.

Pav. 1 – Literatūros paieškos strategija



Literatūros apžvalgos rezultatai

1. LĖTINIO SKAUSMO KLASIFIKACIJA

Ilgą laiką, lėtinis skausmas buvo labiau laikomas kaip periferinės ligos simptomas, o ne atskira patologija. Lėtinio skausmo klasifikacijos rėmėsi požymiais, simptomais, kūno vieta ar struktūrinės patologijos duomenimis, o ne jį sukeliančiais mechanizmais (5). Tokios klasifikacijos, nors ir naudingos diagnozei, gali sugrupuoti būkles su skirtingais veikimo mechanizmais, kas gali apsunkinti tinkamos terapijos parinkimą.

Veikimo mechanizmo pagrindu pagrįstas skausmo gydymas pranašesnis už ligos ar etiologijos pagrindu pagrįstą gydymą, nors klinikinėje praktikoje tai įgyvendinti sunku (7). Nors mokslas padarė reikšmingą pažangą, šių mechanizmų nustatymas ir efektyvaus gydymo parinkimas vis dar išlieka didelis klinikinis iššūkis (6).

Gydytojams skausmo mechanizmų nustatymas padeda priimti sprendimus dėl gydymo. Pavyzdžiui, lėtiniam skausmui susijusiu su audinių uždegimu arba pažeidimu, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) būna efektyvūs, o neuropatinio skausmo atveju jie paprastai būna neveiksmingi (5).

Tarptautinę skausmo tyrimų asociaciją (angl. IASP) klasifikuoja lėtinį skausmą į: nociceptinį, neuropatinį ir nociplastinį.(1) Toks skausmo skirstymas pagal fenotipą yra perspektyvus gydymo taktikos pasirinkimui: neuropatinis, nociplastinis, ir mišrus skausmas laikomas sunkiau gydomu nei nociceptinis skausmas. Daug diskutuojama, kaip atskirti vyraujančią skausmo fenotipą: tobulinami ir testuojami klinikiniai kriterijai, siekiant užtikrinti jų patikimumą ir pagrįstumą. Taip pat bandoma kategorijas pritaikyti specifinėms lėtinio skausmo būklėms (pvz., vėžinio skausmo) (8).

1.1. Nociceptinis skausmas

Nociceptinis skausmas kyla dėl realaus arba gresiančio ne nervinio audinio pažeidimo ir atsiranda susiaktyvavus nociceptoriams. Šis terminas vartojamas apibūdinti skausmui, kai nėra somatosensorinės nervų sistemos pažeidimų (1). Jį galima suskirstyti į dvi kategorijas: somatinį skausmą (kaulų ir raumenų sistemos pažeidimus) ir visceralinį skausmą, juntamas kūno vidurinėje linijoje, ypač pilvo srityje. Somatinis skausmas būna gerai lokalizuotas, aštrus, geliantis arba pulsuojantis o visceralinis skausmas dažniausiai pasireiškia kaip difuzinis, sunkiai apibūdinamas pojūtis (9). Ūminio skausmo atveju, nociceptinis mechanizmas atlieka apsauginę funkciją: jis signalizuoja apie audinių pažeidimą ir skatina atsitraukimą nuo žalojančių dirgiklių.

Nociceptinio tipo skausmas paprastai atsiranda reaguojant į audinių pažeidimą, uždegimą ar mechaninę traumą (10). Lėtinis skausmas retai išlieka grynai nociceptinis, kadangi ilgai neišsprendžiamas periferinė stimuliacija sukelia somatosensorinės sistemos pakitimus bei mišrių skausmo mechanizmų atsiradimą (9). Nociceptinis skausmas vyrauja sergant osteoartritu, reumatoidiniu artritu, jaučiant kaklo ir nugaros skausmus su struktūrinėmis patologijomis, taip pat esant lėtiniam tendinitui, bursitui bei kitoms panašioms būklėms (5).

Tarptautinė skausmo tyrimų asociacija (angl. IASP) iki šiol nėra nustačiusi tikslų nociceptinio skausmo klinikinių kriterijų (8). Pavyzdžiui, Shraim ir kt. atliko Delphi ekspertų konsensuso tyrimą, siekdami nustatyti ir hierarchizuoti klinikinius požymius bei vertinimo metodus, leidžiančius atskirti nociceptinį, neuropatinį ir nociplastinį skausmą esant kaulų ir raumenų sistemos sutrikimams. Išskirtinai nociceptinio skausmo požymiai buvo: efektyvus atsakas į NVNU, uždegimo požymiai ir nuspėjamas skausmo išnykimas, pagrįstas numatomu audinių gijimo laiku. Tačiau, šių požymių nebuvimas nereiškia, kad galima patikimai atmesti nociceptinio skausmo tipą (11).

1.2. Neuropatinis skausmas

Skausmas, kurį sukelia somatosensorinės nervų sistemos pažeidimas arba liga, vadinamas neuropatiniu skausmu (1). Jis gali kilti dėl periferinių nervų, nervų šaknelių arba centrinės nervų sistemos (CNS) struktūrų pažeidimo. Kliniškai neuropatinis skausmas dažnai apibūdinamas kaip deginantis, dilgčiojantis, primenantis elektros smūgį. Jį gali lydėti jutiminiai sutrikimai, tokie kaip alodinija (skausmas dėl dirgiklio, kuris paprastai skausmo nesukelia (1)), hiperalgezija (padidėjęs jautrumas skausmui ir neproporcingai reakcija į jį (12)), jutimo praradimas, neskausmingi pojūčiai (tirpimas, dilgčiojimas) (13). Tipinės klinikinės būklės, siejamos su neuropatiniu skausmu, pavyzdžiai būtų diabetinė neuropatija, postherpetinė neuralgija bei skausmas po nugaros smegenų traumos (1,13).

Vien tik simptomų ar požymių buvimas nepateisina „neuropatinio skausmo“ termino vartojimo: turi būti nustatytas nervinės sistemos pažeidimas. (1) Tam kad nustatyti neuropatinį skausmą, atsižvelgiame į šias sąlygas:

1. Skausmas su neuroanatomiskai tikėtinu pasiskirstymu: skausmo lokalizacija turėtų anatomiškai atitikti įtariamą pažeidimo ar ligos vietą.
2. Anamnezė leidžia įtarti somatosensorinės sistemos pažeidimą ar ligą (pvz. persirgta ūminė juostinė pūslelinė arba buvęs trauminis nervų pažeidimas). Kai kuriais atvejais, pati skausmo ar jutimo sutrikimų anamnezė gali tiesiogiai nurodyti ligą, pavyzdžiui, polineuropatiją.
3. Jutimo sutrikimų nustatymas skausmingoje srityje. Paciento apžiūra geriausiu atveju turėtų patvirtinti neigiamų sensorinių požymių buvimą (kaip dalinį arba visišką vieno ar daugiau jutimų praradimą), kurie sutaptu su įtariamu pažeidimu ar liga. Vien teigiami sensoriniai požymiai, kaip mechaninė hiperalgezija turi mažesnę diagnostinę vertę neuropatinio skausmo tikimybei. Neigiami sensoriniai požymiai gali būti pastebimi ir esant nociceptiniam skausmui, tačiau tokiais atvejais jie neturi aiškių neuroanatominių ribų ir nebūtinai pasikartoja klinikinės apžiūros metu.
4. Pažeidimo ar ligos patvirtinimas diagnostiniu tyrimu: kompiuterine tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, odos biopsija ir kt. (13) Šita sąlyga yra būtina, kad tiksliai patvirtinti kad skausmas yra neuropatinis.

Ši vertinimo sistema buvo įdiegta siekiant standartizuoti neuropatinio skausmo diagnozę tiek klinikinėje praktikoje, tiek tyrimuose. (13) Tiriant neuropatinį skausmą, diagnostiniai tyrimai gali pateikti neaiškius ar net prieštaringus rezultatus. Tokiais atvejais reikia pasikliauti klinikiu vertinimu ir sujungti rezultatus į vieną tikėtiną diagnozę arba glaustą diagnozių grupę. (1)

Neuropatinis skausmas nebūtinai pasireiškia izoliuotai, todėl visada svarbu įvertinti, ar nėra papildomų skausmo priežasčių. Pavyzdžiui, diabetine retinopatija sergančiam pacientui gali išsivystyti plantarinis fascitas, ir pagrindinis skausmo šaltinis paciento pėdoje bus uždegimas (nociceptinio skausmo mechanizmas), o ne nervų pažeidimas (14).

1.3. Nociplastinis skausmas

Nociplastinis skausmas apibrėžiamas kaip „skausmas, atsirandantis dėl pakitusios nocicepcijos, nors nesimato esamo ar gresiančio audinių pažeidimo kuris aktyvuotų periferinius nociceptorius, nei somatosensorinės sistemos ligos ar pažeidimo, sukeliančio skausmą“ (1). Tai santykinai nauja sąvoka, kurią IASP patvirtino tik 2017 metais, ir ji taikoma tik lėtiniam skausmui. Šis terminas vartojamas tiek klinikinėje, tiek mokslinėje praktikoje, siekiant identifikuoti asmenis, kuriems skausmas ir padidėjęs jautrumas pasireiškia srityse, kuriose audiniai atrodo normalūs, ir be jokių neuropatijos požymių. Manoma, kad tokiomis sąlygomis skausmas pirmiausia atsiranda dėl centrinių skausmo apdorojimo mechanizmų disreguliacijos. (15,16)

Nociplastinio skausmo sąvoka gerai atitinka dabartinį požiūrį, kad tam tikros lėtinio skausmo formos geriau suprantamos kaip savarankiškos būklės ar ligos, o ne kaip kitų patologijų ar ligų simptomai (15). Dažnai siejamos būklės su nociplastiniu skausmu yra fibromialgija, dirgliosios žarnos sindromas ir kompleksinis regioninis skausmo sindromas (KRSS) (5,15). Esant šioms būklėms, yra nustatyti nociceptinio apdorojimo pokyčiai nervų sistemoje. Todėl jų sukeltas skausmas nebėra klasifikuojamas kaip idiopatinis skausmas (t.y. nežinomos kilmės skausmas). Apibūdinimas „idiopatinis skausmas“ turėtų būti skirtas pacientams tik kaip atmetimo diagnozė, kai skausmas negali būti įvardytas nei kaip nociceptinis, neuropatinis ir nociplastinis. (15)

2021 m. Kosek ir kt. nustatė kaulų ir raumenų nociplastinio skausmo kriterijus, kad apibrėžtų klinikiniam darbui ir moksliniams tyrimams pritaikomą vertinimo sistemą.

- I) Skausmo trukmė > 3 mėnesiai.
- II) Regioninis, o ne aiškiai lokalizuotas skausmo paskirstymas: skausmas paprastai yra difuzinis, apimantis tam tikrą regioną (kaip KRSS) arba plačiai paplitęs (kaip fibromialgija), o ne griežtai lokalizuotas.
- III) Skausmo negalima visiškai paaiškinti nociceptiniais ar neuropatiniais mechanizmais: nėra pakankamo audinių pažeidimo, uždegimo ar nervų sistemos pažeidimo, kuris galėtų pateisinti tokį skausmo stiprumą.
- IV) Anamnezė rodo skausmo srityje klinikinius padidėjusio jautrumo požymius: yra hiperalgezija ir alodinija.

- V) Skausmo srityje klinikinio ištirimo metu padidėjusio jautrumo požymiai gali būti atkartoti.
- VI) Gretutinių būklių buvimas, tokių kaip padidėjęs jautrumas garsui, šviesai ar kvapams; miego sutrikimai; nuovargis; kognityvinės problemos (atminties problemos, sunkumai sutelkti dėmesį). (15)

Norint klasifikuoti skausmą kaip nociplastinį, turi būti išpildytos 4 sąlygos: I) skausmo trukmė > 3 mėnesiai, II) regioninis, o ne aiškiai apribotas skausmas, III) skausmo negalima paaiškinti tik nociceptiniais ar neuropatiniais mechanizmais ir IV) skausmo srityje yra klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai. Hiperalgezijos, alodinijos ir prieš tai apibrėžtu gretutinių būklių nurodymas anamnezėje padidina nociplastinio skausmo tikimybę (15). Tačiau gydytojai, norintys taikyti šiuos klininius kriterijus, turėtų suprasti, kad jų patikimumas, pagrįstumas ir prognostinė vertė dar nėra galutinai patvirtinti (8).

Pagrindinis šių kriterijų ribotumas yra priklausomybė nuo klinikinio vertinimo sprendžiant, kada nociceptiniai ir (arba) neuropatiniai mechanizmai gali būti laikomi atsakingais už skausmą, o kada ne. Šie sunkumai kyla kaskart, kai klinikinėje praktikoje bandoma priskirti konkrečius skausmo mechanizmus tam tikroms būklėms. Pavyzdžiui, reumatoidiniu artritu sergančio paciento skausmas ligos pradžioje, kai jis yra lokalizuotas uždegiminiuose, jautriuose ir patinusiųose sąnariuose, būtų laikomas nociceptiniu. Tačiau jei tam pačiam pacientui, nepaisant puikios uždegimo kontrolės, išlieka sąnarių skausmas (kai jie jautrūs, bet nepatinę) ir atsiranda raumenų skausmai bei jautrumas galūnėse ir nugaroje, tikėtina, kad skausmas atitiks nociplastinio skausmo kriterijus. (15)

Lentelė 1 – IASP lėtinio skausmo klasifikacija

	Nociceptinis	Neuropatinis	Nociplastinis
Apibrėžimas	Skausmas, kylantis dėl esamo arba gresiančio ne nervinio audinio pažeidimo.	Skausmas, kylantis dėl somatosensorinės nervų sistemos pažeidimo ar ligos.	Skausmas, kylantis dėl pakitusios nocicepcijos.
Skausmo apibūdinimas	Somatinis : geliamas, pulsuojančias, bukas, jautrus prisilietimui,	Deginantis, dilgčiojantis, duriantis, skausmingas šaltis, „elektros šokas“	Gilus ir maudžiantis Dažnai lydi sužadintas padidėjęs jautrumas (alodinija / hiperalgezija).

	maudžiantis, raižantis Visceralinis: panašus į nociplastinį		
Lokalizacija	Somatinis : Dažniausiai gerai lokalizuotas skausmas. Pažaidos vietoje stebimas uždegimas. Visceralinis: panašus į nociplastinį	Skausmas, apsiribojantis neuroanomiškai pagrįsta (tikėtina) sritimi.	Skausmas, pasireiškiantis neuroanomiškai nepagrįstoje srityje. Išplitęs, difuzinis.
Neskausminiai simptomai	Paprastai nebūna	Parestezijos, nutirpimas, raumenų silpnumas, jutimų praradimas. Turėtų atitikti neuroanominę sritį.	Nuovargis, kognityvinės problemos ir miego sutrikimai.
Pavyzdžiai	Osteoartritas, lėtinis tendinitas	Diabetinė polineuropatija, postherpetinė neuralgija	Fibromialgija, dirgliosios žarnos sindromas
Gydymo taktika	NVNU, paracetamolis, opiodai, fizioterapija, chirurginis gydymas	Gabapentinoidai, antidepresantai, lidokainas, opiodai, transkutatinė/reikšminė elektrinė nervų stimuliacija	Antidepresantai, gabapentinoidai Pagrindė nefarmakologinės priemonės : fizioterapija, kognityvinė elgesio terapija, miego higiena

1.4. Mišrus skausmas

Skausmo pojūtį dažnai lemia daugiau nei vienas skausmo mechanizmas (5). Mišrus skausmas, apibrėžiamas kaip vienu metu pasireiškiantys nociceptiniai, neuropatiniai ir kartais nociplastiniai mechanizmai, kelia didelį diagnostinį ir terapinį iššūkį šiuolaikinėje skausmo medicinoje. Šis sudėtingas skausmo fenotipas vis labiau pripažįstamas kaip paplitęs, tačiau jis vis dar nepakankamai diagnozuojamas ir neoptimaliai valdomas. (17)

Skirtingų skausmo mechanizmų sambūvis nulemia heterogenišką simptomų profilį, kuriame maudžiantys, buki pojūčiai sąveikauja su deginančiu ar dilgčiojančiu skausmu (17). Tokios mišrios skausmo būsenos dažnai pasireiškia pacientams, kenčiantiems nuo lėtinio juosmens skausmo ir onkologinių susirgimų sukulto skausmo (5,17). Kaip aptaria Vardeh ir kt., lėtinis juosmens skausmas dažnai kyla dėl keleto sąveikaujančių biologinių procesų, įskaitant stuburo struktūrų poveikio (nociceptiniai signalai iš raumenų, sąnarių, sausgyslių), neuropatinių mechanizmų (nervų šaknelių įtraukimas), ir centrinio skausmo apdorojimo mechanizmų pokyčių. Dėl to, nustatyti konkrečius veiksnius, lemiančius skausmą kiekvienam pacientui yra sudėtinga, o dabartiniai diagnostikos metodai dažnai nepajėgia tiksliai nustatyti dominuojančio mechanizmo, atsakingo už paciento simptomus. (6) Tai apsunkina veiksmingo gydymo plano sudarymą.

Mišraus skausmo kontroliavimas yra sudėtingas dėl jo mechanistinio heterogeniškumo, kintančio klinikinio vaizdo ir dalinio atsako į monoterapiją (17). NVNU gali palengvinti uždegimo sukeltą nociceptinį skausmą, tačiau jų veiksmingumas mišraus skausmo neuropatiniams komponentams yra ribotas. Priešingai, tokie vaistai kaip gabapentinoidai ar antidepresantai efektyviai veikia neuropatinius mechanizmus, bet neveiks nociceptinio skausmo komponento (17).

Laikui bėgant, skausmo supratimas labai išsiplėtė. Ūminis ir lėtinis skausmas buvo atskiros sąvokos, tačiau šiandien juos vertina kaip skirtingus to paties proceso aspektus (18). Todėl norint suvokti lėtinio skausmo patofiziologiją, būtina suprasti fiziologiją. Sekančioje dalyje apžvelgsime pagrindinius nocicepcijos fiziologijos etapus, nuo periferijos iki smegenų.

2. SKAUSMO FIZIOLOGIJA

Skausmas, tai fiziologinis apsaugos mechanizmas kuris priklauso somatosensorinei sistemai. Somatosensorinė sistema yra sensorinės sistemos dalis, atsakinga už sąmoningą lietimą, spaudimą, skausmą, temperatūros, padėties, judesio ir vibracijos suvokimą, kylantį iš raumenų, sąnarių, odos ir fascijų. Ši sistema yra neatsiejama nuo erdvinio suvokimo ir judesių koordinacijos palaikymo, teikianti nuolatinę informaciją apie kūno vidinę ir išorinę aplinką. (19)

Yra du pagrindiniai somatosensoriniai laidai: užpakalinių pluoštų-vidinės kilpos (lot. *lemniscus medialis*) ir spinothalaminis (lot. *spinothalamicus*). Skausmas dažniausiai perduodamas spinothalaminiu laidu, nors nustatyta, kad užpakalinių pluoštų-vidinės kilpos laidas irgi gali dalyvauti perduodant visceralinį skausmą. Somatosensorinius takus sudaro trys neuronai, sukuriantys grandinę nuo periferinių receptorių iki galvos smegenų žievės. Pirmo sensorinio neurono kūnas yra lokalizuotas nugaros smegenų arba galvinių nervų mazge (lot. *ganglion*), antrojo sensorinio neurono kūnas yra nugaros smegenų pilkojoje medžiagoje arba užpakalinėse smegenyse (lot. *rhombencephalon*), o trečiojo sensorinio neurono kūnas yra gumbure (lot. *thalamus*). (20)

Skausmo procesas paprastai skirstomas į keturis etapus: transdukciją, transmisiją, moduliaciją ir percepciją.

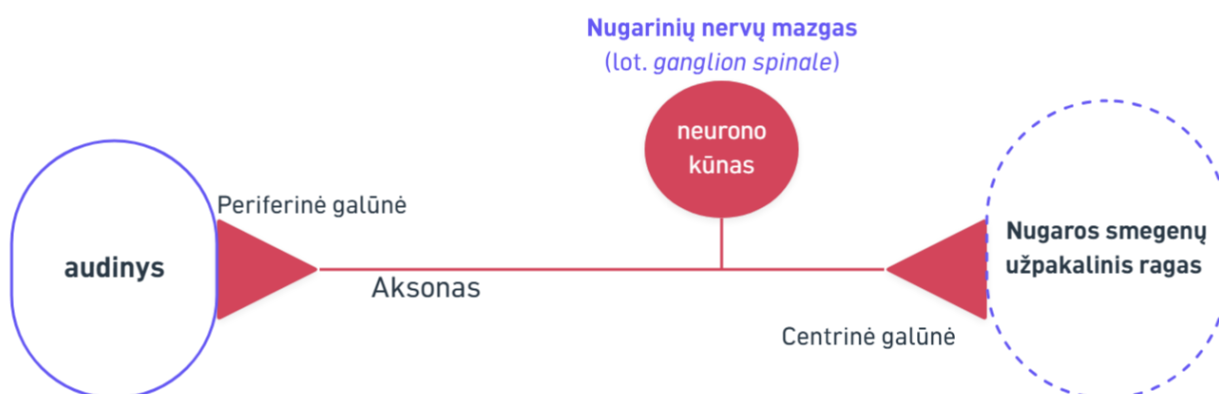
Transdukcijos metu fizinis arba cheminis dirgiklis paverčiamas elektriniu signalu, kuris vėliau perduodamas. Transmisija yra šio elektrinio signalo perdavimas per nervų sistemą. Moduliacija yra neuroninės veiklos kitimas transmisijos keliuose. Galiausiai, percepcija yra procesas, kurio metu somatosensorinė transmisija virsta subjektyviu skausmo patyrimu. (21)

2.1. Transdukcija

Skausmas prasideda nuo transdukcijos – proceso, kurio metu nociceptorius aptinka žalingą dirgiklį (angl. *noxious stimuli*), kuris pažeidžia arba kelia grėsmę pažeisti normalius audinius) ir paverčia jį elektriniu signalu. Žalingi dirgikliai gali būti mechaniniai, terminiai arba cheminiai. (1,22)

Nociceptiniai neuronai yra pseudounipoliniai pirminiai sensoriniai neuronai, kurių ląstelių kūnai yra nugarinių nervų mazguose arba, jeigu kalbam apie veidą ir galvą, trišakio nervo mazge. Iš jų išeina aksonas, kuris skyla į periferinę ir centrinę šaką. Nociceptoriai yra aukšto slenksčio sensoriniai receptoriai, esantys nociceptinių neuronų periferiniuose galuose. (1,23)

Pav. 2 – Nociceptinis nervas

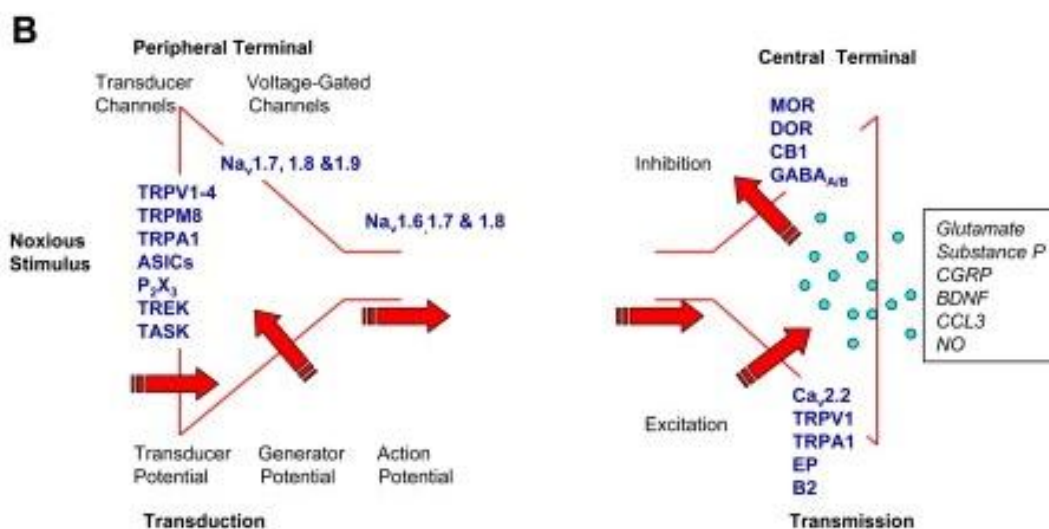


Kurtas naudojantis Whimsical

Nociceptoriai yra laisvosios nervų galūnėlės, plačiai paplitusios paviršiniuose odos sluoksniuose, taip pat tam tikruose vidiniuose audiniuose, kaip, pavyzdžiui, antkaulyje, arterijų sienelėse, sąnarių paviršiuose, kaukolės priekyje. Kiti giliai audiniai nociceptorių turi mažiau. (10)

Bendrai, nociceptoriai klasifikuojami į mechaninius nociceptorius, jautrius stipriam mechaniniam stimuliavimui, terminius nociceptorius, reaguojančius į aukštesnę nei 45 °C temperatūrą, ir polimodalinius receptorių, jautrius įvairiems žalingiems dirgikliams (mechaniniams, terminiams ir cheminiams) (25). Nociceptorius aktyvuoja įvairios cheminės medžiagos, kaip globulino ir baltymų kinazės, arachidono rūgštis, histaminas, nervų augimo faktorius (angl. *nerve growth factor*, NGF), substancija P (angl. *substance P*, SP), su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonin gene related peptide*, CGRP), kalis, serotoninas, acetilcholinai, adenosintrifosfatas (ATF) ir pieno rūgštis (26).

Nociceptiniams neuronams būdingi unikalūs kanalai: įtampos valdomi natrio (Na^+), kalio (K^+) ir kalcio (Ca^{2+}) kanalų rinkiniai (angl. *voltage-gated channels*), taip pat trumpalaikio receptoriaus potencialo (angl. *transient receptor potential*) kanalai, rūgštį juntančių jonų kanalai (angl. *acid-sensing ion channels*) ir purinerginių P2X šeimos katijonų kanalai (27).



Pav. 3 – Nociceptinio nervo tipiniai receptoriai (24)

Skausmo transdukcija yra nociceptinio dirgiklio konversija į perduodamą neuroelektrinį signalą. Bendrasis skausmo transdukcijos mechanizmas apima įvairių jonų kanalų aktyvavimą per specializuotus transdukcijos kanalus. Atidarius jonų kanalus, jonai priplūsta į nociceptinį neuroną, prasideda membranos depoliarizacija ir atsiranda nociceptinis signalas. (28)

Šie unikalūs kanalai nociceptiniame neurone yra atsakingi už pagrindines savybes, kurios atskiria nociceptinius neuronus nuo kitų sensorinių neuronų, reaguojančių į nekenksmingus dirgiklius:

receptorių minimalią arba visai nebūdingą adaptaciją dirgikliams, spontaninės veiklos nebuvimą ir aukštą aktyvacijos slenkstį. Šių savybių pokyčiai yra susiję su lėtinio skausmo atsiradimu ir palaikymu. (24)

Sensoriniams receptoriams būdinga adaptacija – kai žalojantis dirgiklis yra nuolatinis arba ilgai kartotinis, jų jautrumas mažėja ir atsakas laikui bėgant silpnėja. Šis fenomenas yra nebūdingas nociceptoriams. Esant nuolatiniam nociceptorių stimuliavimui, nociceptoriai kaip tik gali tapti jautresni, kas lems padidėjusį jaudrumą ir stipresnį sugeneruotą neuroelektrinį signalą. (10)

Kaip jau minėta, nociceptoriai pasižymi aukštu aktyvacijos slenksčiu, kuris leidžia diferencijuoti žalingus dirgiklius nuo nežalingų (27). Mikroneurografijos tyrimai rodo, kad kai nėra patologinių aplinkybių, nociceptoriai nerodo spontaninio aktyvumo (skirtingai nei kai kurie kiti sensoriniai receptoriai, pavyzdžiui, vestibuliarinės plaukų ląstelės arba tinklainės fotoreceptoriai) (29).

2.2. Transmisija

Antrasis nocicepcijos etapas, transmisija, apima veikimo potencialo sklidimą išilgai Aδ ir C nervinių skaidulų iš periferinio nociceptoriaus į nugaros smegenų užpakalinį ragą (angl. *dorsal horn*), kur signalas per sinapsę perduodamas antriniam sensoriniam neuronui, o tada kyla į supraspinalinius centrus, per spinotalaminį laidą.

Nugaros smegenų užpakalinis ragas yra pradinė integravimo vieta, kur CNS apdoroja somatosensorinę informaciją. Tai pilkoji medžiaga, suskirstyta į 5 skirtingus sluoksnius (lot. *lamina*), kiekvienas susijęs su specifiniais sensorinės informacijos tipais. (30) Kadangi nugaros smegenų užpakalinis ragas yra pirmasis centrinis integracijos taškas (angl. *central node*) skausmo kelyje, jam skiriamas didelis dėmesys, siekiant suprasti centrinių skausmo apdorojimo mechanizmus ir kuriant skausmo gydymo terapijas (31). Iš neurono kūno užpakaliniame mazge (angl. *dorsal ganglion*) centrinė šaka per užpakalinę šaknį patenka į nugaros smegenis ir užsibaigia užpakaliniame rage, kur sudaro sinapses su antriniais neuronais (23).

Pirminiai aferentiniai nociceptiniai neuronai klasifikuojami pagal aksono tipą į plonai mielinizuotas Aδ skaidulas ir nemielinizuotas C skaidulas.

Su Aδ skaidulomis susiję nociceptiniai neuronai turi plonai mielinizuotus, santykinai mažo skersmens aksonus, kurie perduoda impulsus maždaug 20 m/s greičiu ir paprastai baigiasi užpakalinio rago I ir V sluoksniuose, tuo užtikrindami erdvėje aiškiai apibrėžtos sensorinės informacijos greitą perdavimą. Aδ tipo nociceptiniai neuronai toliau skirstomi pagal suvokiamo signalo tipą. I tipo Aδ skaidulos turi aukštą temperatūros slenkstį (>50 °C) ir atsakingos už mechaninių signalų perdavimą. II tipo Aδ

skaidulos turi aukštesnį mechaninį ir žemesnį temperatūros slenkstį ir yra daugiausia atsakingos už terminių signalų perdavimą. (32,33)

Skirtingai nuo jų, su C skaidulomis susiję nociceptiniai neuronai turi nemielinizuotus, mažesnio skersmens aksonus, su lėtesniu laidumo greičiu (paprastai mažesniu nei 2 m/s); jų yra daugiausia ir jų nociceptoriai plačiai paplitę odoje ir giliuose audiniuose. C skaidulų aksonai daugiausia eina į užpakalinio rago II sluoksnį (lot. *substantia gelatinosa*), kur vyksta intensyvus tarpneuroninis apdorojimas. Šie neuronai dažniausiai polimodaliniai, reaguojantys į terminius, mechaninius ir cheminius dirgiklius. Fiziologiškai jų aktyvacija sukelia uždelstą, difuzinį ir sunkiai lokalizuojamą sensorinį signalą ir sukeliamas skausmas paprastai apibūdinamas kaip deginantis arba maudžiantis. (32,33)

Nociceptinės skaidulos taip pat gali būti skirstomos į du pogrupius pagal neuropeptidų raišką: peptiderginus neuronus, turinčius SP ir CGRP, ir nepeptiderginus nociceptinius neuronus (33).

Lentelė 2 – Pirminių aferentinių skaidulų savybės (10) (34)

Skaidulos tipas	Aδ skaidula	C skaidula	Aβ skaidula
Skersmuo	2-5 μm	<2 μm	10 μm
Laidumo greitis	5-30 m/s	0.5-2 m/s	30 - 70 m/s
Pasiskirstymas	Oda, raumenis, sąnariai	Randomas daugumoje audinių	Oda
Skausmo pobūdis	Greitas, gerai lokalizuotas	Lėtas, difuzinis	Lietimas, skausmo įprastai neperduoda
Kur baigiasi sinapsė užpakaliniame rage?	I ir V sluoksnyje	II sluoksnyje (kitais vadinama <i>substantia gelatinosa</i>)	III ir IV sluoksnyje

Pirminės aferentinės nociceptorinės skaidulos sudaro sinapses su antriniais neuronais ir įterptiniais neuronais (interneuronai) užpakaliniame rage. Antriniai neuronai (kartais vadinami projekciniais neuronais angl. *projection neurons*) perduoda nociceptinę informaciją per spinotalaminį laidą ir kelis kitus lygiagrečius laidus. Jie su nociceptiniu neuronu jungiasi arba tiesiogiai per sinapses, arba per eksitacinį interneuroną (angl. *excitatory interneuron*) (35). Užpakaliniame rage yra trijų tipų antriniai neuronai: specifiskai nociceptiniai (angl. *nociceptive specific*) neuronai, kurie selektyviai reaguoja į aukšto slenkščio kenksmingus dirgiklius ir yra II ir III sluoksniuose; plataus dinaminio diapazono (angl. *wide dynamic range*, WDR) neuronai, kurie reaguoja į įvairius sensorinius dirgiklius ir yra V

ir VI sluoksniuose; ir žemo slenksčio (angl. *low threshold*) neuronai, kurie reaguoja tik į nekenksmingus dirgiklius (34).

Skausmo transmisijai nugaros smegenų užpakaliniame rago tarp pirminio (nociceptinio neurono) ir antrinio aferentinio neurono daugiausia tarpininkauja eksitacinė aminorūgštis: glutamatas. Taip pat išsiskiriami kiti neuromediatoriai, tokie CGRP ir SP (36). Pirminio aferentinio neurono galūnės depoliarizacija sukelia glutamato išsiskyrimą į sinapsinį plyšį, kur jis jungiasi prie postsinapsinių α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiono rūgšties (angl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*, AMPA) ir N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių. Perdavimo metu paprastai išlieka pastovus ir nuspėjamas stimulo ir atsako santykis. Dažna nociceptinio neurono stimuliacija siejama su lėtinio skausmo išsivystymu. (22)

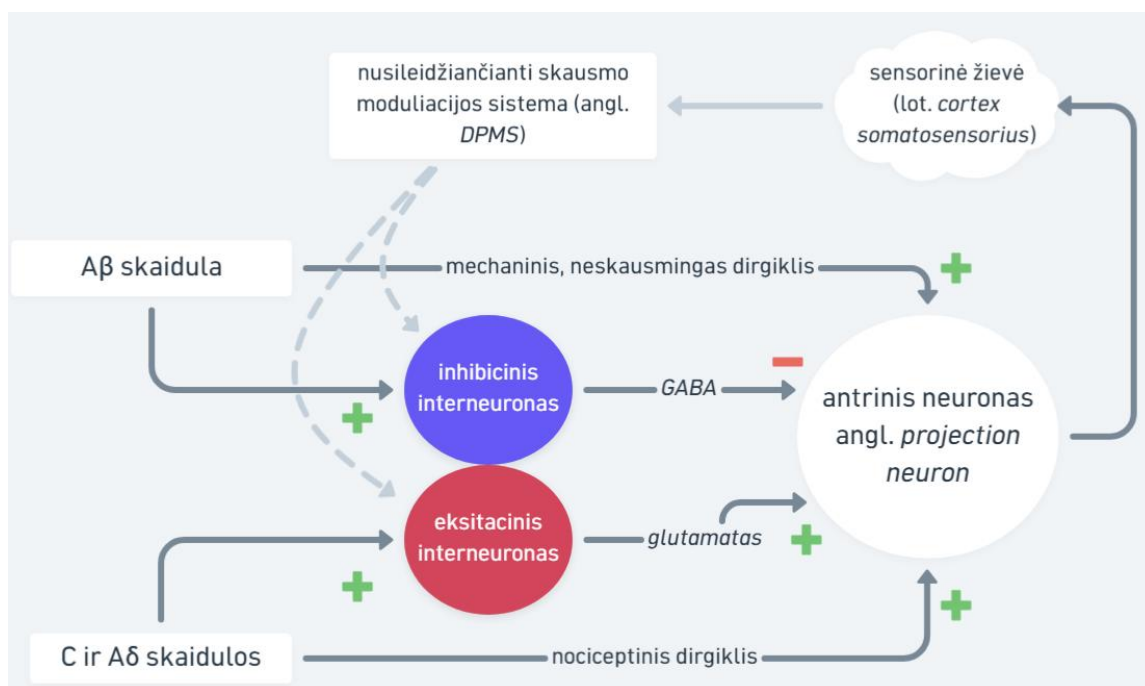
Antriniai neuronai kerta vidurinę liniją (dekusacijos fenomenas), po to kyla link smegenų kamieno ir gumburo ventroposterolateralinio branduolio. Tretiniai neuronai sujungia gumburą ir somatosensorinę žievę. (35)

2.3. Moduliacija

Skausmo moduliacija tai yra procesas, kurio metu organizmas keičia skausmo signalą per transmisiją. Tai sudėtingas procesas, apimantis sąveikas tarp vietinių nugaros smegenų užpakalinio rago neuroninių grandinių ir moduliuojančių signalų iš tolimesnių regionų. Paprastas moduliacijos pavyzdys būtų žmogaus gebėjimas sumažinti aštraus skausmo pojūtį aktyvuojant žemo slenksčio mechanoreceptorius: jei susitrenkia blauzdą, natūrali (ir veiksminga) reakcija yra kelias minutes energingai trinti traumos vietą. (37)

1965 metais Wall ir Melzack pasiūlė „vartų kontrolės teoriją“ (angl. *gate control theory*). Joje, užpakalinis ragas yra vieta, kurioje skausmo signalai gali būti modifikuoti arba „užtverti“ (angl. *gated*), priklausomai nuo nusileidžiančių smegenų kamieno laidų ir nugaros smegenų slopinamųjų interneuronų aktyvumo. Vartų kontrolės teorija teigia, kad nociceptiniai ir nenociceptiniai signalai sumuojasi II užpakalinio rago sluoksnyje. Jei nociceptiniai signalai nusveria nenociceptinius, skausmo signalas perduodamas toliau. Wall ir Melzack taip pat pasiūlė, kad nusileidžiančios aferentinės skaidulos gali moduluoti skausmo signalus *substantia gelatinosa*. (38) Nors kai kurios vartų kontrolės teorijos detalės pasirodė netikslios, ši teorija iki šiol yra galingas įrankis, įtakojantis skausmo tyrimus.

Moduliacija yra svarbi lėtinio skausmo atsiradimui ir vystymuisi, jos mechanizmų supratimas bei terapinių taikinių nustatymas yra esminė tyrimų kryptis.



Kurtas naudojantis Whimsical

2.3.1. Interneuronai

Nugaros smegenų užpakalinio rago interneuronai atlieka svarbų vaidmenį nociceptinio signalo transmisijos ir moduliacijos procesuose: jie yra jaudinantys (eksitaciniai) arba slopinantys (inhibiciniai). Jų yra I–III sluoksniuose ir didžiausia jų koncentracija II sluoksnyje. Jie yra heterogeniški ir apima kelis potipius, kurie skiriasi savo morfologija, neurochemija, elektrofiziologija ir jungtimis. (39) Pusiausvyra tarp slopinančių ir eksitacinių interneuronų aktyvumo lemia, kaip stipriai nociceptinis signalas perduodamas į kylančius laidus. Lėtinio skausmo metu susilpnėjusi slopinamoji interneuronų arba sustiprėjusi eksitacinių interneuronų funkcija gali sutrikdyti šią pusiausvyrą, o tai sukelia sensitizaciją ir nuolatinį skausmą.

Maždaug trečdalis neuronų užpakaliniame rage yra slopinamieji interneuronai. Jų pagrindinis neuromediatorius: γ -aminosviesto rūgštis (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA). Jie sumažina skausmo perdavimą dviem pagrindiniais būdais: presinapsinių pirminių aferentinių galūnių slopinimu (mažinant neuromediatorių išsiskyrimą) ir postsinapsinių antrinių neuronų slopinimu (juos hiperpolarizuojant ir mažinant veikimo potencialo generavimą). (39)

Eksitaciniai interneuronai išskiria l-glutamą, pagrindinį smegenų eksitacinį neuromediatorių. Jie gali sustiprinti nociceptinį signalizavimą, didindami antrinių neuronų aktyvumą (39).

2.3.2. Nusileidžiančios nervinės laidų sistemos

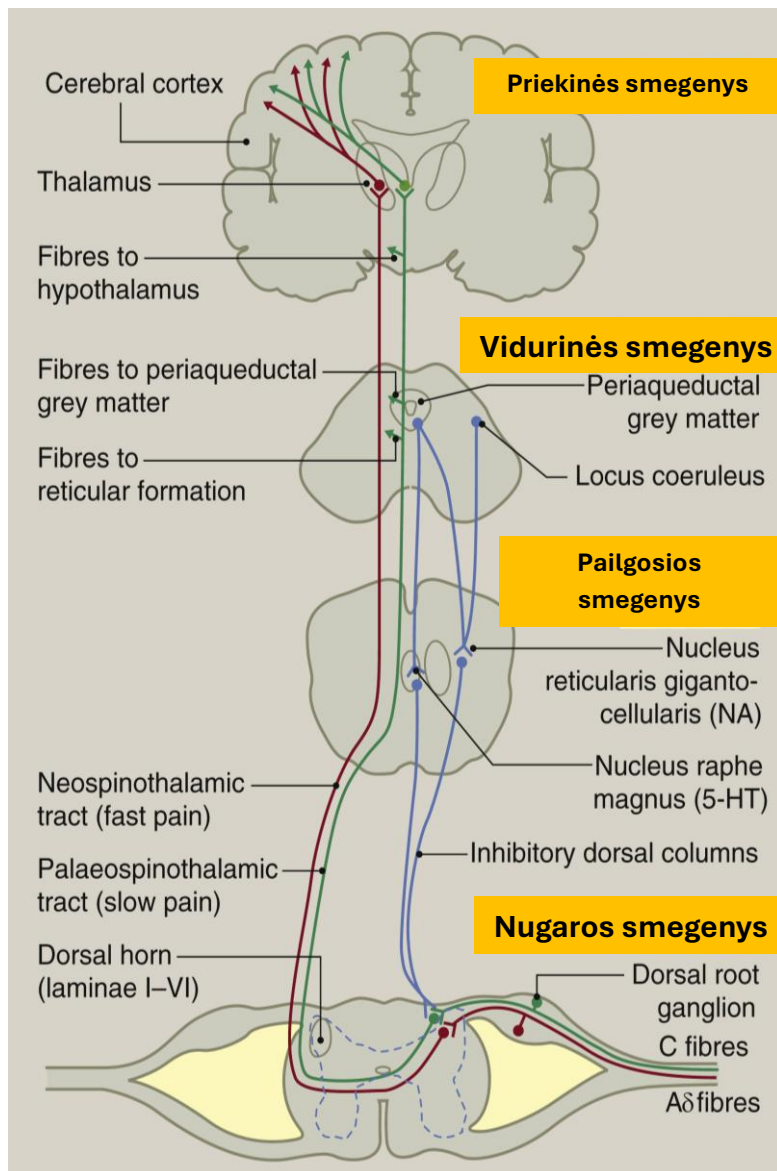
Nusileidžiantys kontrolės laidai prasideda vidurinėse smegenyse ir smegenų kamieno srityse ir pasiekia nugaros smegenų užpakalinį ragą. Jie sudaro vadinamąją nusileidžiančiąją skausmo moduliacijos sistemą (angl. *descending pain modulatory system*, DPMS). Iš vidurinių smegenų periakveduktinės pilkosios medžiagos (angl. *periaqueductal grey*, PAG) srities (sritis, kurioje integruojama priekinių smegenų atsakas į skausmą), laidai siunčia aksonus į kelias smegenų kamieno sritis: pagrinde į melsvą branduolį (lot. *locus coeruleus*) ir į rostrinę ventromedialinę pailgųjų smegenų sritį (angl. *rostral ventromedial medulla*, RVM). Laidai keliauja į užpakalinį ragą, kur jie sąveikauja nociceptinio neurono ir antrinio neurono sinapsėje. (40)

Iš RVM srities nusileidžiantys laidai gali tiek slopinti, tiek stiprinti nociceptinio signalo transmisiją nugaros smegenyse. Taip yra dėl RVM neuronų, susijusių su pronociceptinėmis ON ląstelėmis ir antinociceptinėmis OFF ląstelėmis. Melsvasis branduolys taip pat atlieka sudėtingą vaidmenį skausmo moduliacijoje: jis stiprina skausmą per savo kylančiąsias projekcijas į įvairias supraspinalines sritis ir slopina skausmą per savo nusileidžiančiąsias projekcijas į nugaros smegenis. (40,41)

Pagrindiniai neuromediatoriai yra noradrenalinas ir serotoninas veikiantys specifinius receptorių potipius, ir endogeniniai opioidai (41).

Nusileidžiantys kontrolės laidai yra svarbi skausmo tyrimų tema. 1979 metais atsirado viena svarbiausių sąvokų: difuzinė žalingų dirgiklių sukelta inhibicija (angl. *diffuse noxious inhibitory controls*, DNIC). DNIC yra žinoma kaip endogeninės analgezijos modelis, pagrįstas principu „skausmas slopina skausmą“: galime slopinti nociceptinių signalų perdavimą iš vienos kūno srities, taikydami kenksmingą stimulą kitoje kūno dalyje. Daugybė tyrimų aprašė DNIC analgezijos efektyvumo praradimą lėtinio skausmo atveju. (41)

Pastaraisiais metais dėmesio skirta ir nusileidžiantiems laidams kurie stiprintų nociceptinį signalą, dėl jų potencialiai svarbaus vaidmens gydant lėtinį skausmą.



Pav. 5 – Spinaliniai ir supraspinaliniai skausmo laidai. Jutimo laidas – nugarinis gumburo laidas (lot. *tractus spinothalamicus*) NA, noradrenalinus; 5-HT, serotoninas (34)

2.4. Percepcija

Percepcija yra subjektyvus suvokimas, kurį sukuria sensoriniai signalai; ji juos apjungia į nuoseklią ir prasmingą visumą (42). Skausmas yra sąmoninga patirtis: jis susidaro ne tik nuo nociceptorių aktyvacijos (sensorinį-diskriminacinį komponentą), bet ir nuo psichosocialinių veiksnių (afektinio-motyvacinio komponento), ankstesnės patirties ir lūkesčių (kognityvinis-vertinamasis komponentas). Gebėjimas slopinti afektinį-motyvacinį skausmo komponentą paaiškina, kodėl pacientai, vartojantys ketaminą ir antidepresantus, jaučia mažiau skausmo, nors jų skausmo slenksčiai ir tolerancija kiekybinių sensorinių tyrimų metu, gali būti nepakitę. (7)

Kai antriniai neuronai pasiekia gumburo branduolius, jie sudaro sinapses su tretiniais sensoriniais neuronais. Tretiniai neuronai perduoda sensorinę informaciją į specializuotas sritis, sudarydami sąlygas pasireikšti nociceptiniams, emociniams ir kognityviniams skausmo aspektams. Nėra žinomos vienos pagrindinės nociceptinės apdorojimo srities smegenyse, kuri priimtų kylančius nociceptinius signalus. Skausmo reagavimo neurovaizdiniai tyrimai rodo, kad aktyvuojasi daug sričių, susijusių su sensorine diskriminacija, emocijomis ir elgesiu. Šios sritys sudaro “skausmo neuromatricą”. (43)

Antriniai sensoriniai neuronai sudaro sinapses su tretiniais neuronais, kurie pagrinde kyla į pirminę somatosensorinę žievę (lot. *cortex somatosensorium primarius*, S1) arba į asociacinę bei prefrontalinę žievę (lot. *cortex associativus et praefrontalis*). Kitos sritys, susijusios su skausmo suvokimu: vidurinė ir priekinė juostinės žievės (lot. *cortex cinguli medius et anterior*), salos žievė (lot. *cortex insulae*), antrinė somatosensorinė žievė (lot. *cortex somatosensorius secundarius*, S2), migdolinis kūnas (lot. *corpus amygdaloideum*), ventralinė tegmentinė sritis (lot. *area tegmentalis ventralis*) ir prigludęs branduolys (lot. *nucleus accumbens*). (36) Tyrimai parodė, kad inhibiciniai ir eksitaciniai nusileidantys signalai kyla iš tų pačių centrinės nervų sistemos (CNS) sričių. Pagrindiniai dalyvaujantys neuromediatoriai yra norepinefrinas, dopaminas, endogeniniai opioidai ir serotoninas. (7)

Lėtinis skausmas yra susijęs su elgsenos, psichologiniais ir emociniais veiksniais, kurie nulems, kaip bus patiriami žalingi dirgikliai. Skausmo percepcijos ir įveikos mechanizmų supratimas yra labai svarbūs, kuriant veiksmingas naujas gydymo strategijas. (44)

3. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI

Nocicepcijos nutraukimas ir audinių gijimas atkuria normalią organizmo homeostazę ir paprastai užbaigia skausmą. Jei skausmas išlieka ilgiau nei numatytas audinių gijimo laikas, jis gali pavirsti lėtiniu. Manoma, kad prie šio proceso prisideda daugybė mechanizmų, kurie jau kurį laiką yra tiriami. (45) Vienas iš svarbiausių yra sensitizacija.

Sensitizacija yra neurofiziologinė sąvoka, IASP apibrėžiama kaip „sustiprėjęs nociceptinių neuronų reaktyvumas įprastam dirgikliui ir/ar atsiradęs atsakas įprastai poslenkstiniams dirgikliams“. Sensitizacija gali būti centrinė arba periferinė. Ji paprastai apsaugo kūną nuo tolesnės žalos pirminio audinių pažeidimo vietoje. Kai trauma ar liga tęsiasi, ši būseną gali tapti neadaptivia. (1,7)

Sensitizacija gali apimti: aktyvacijos slenksčio sumažėjimą ir sustiprėjusį atsaką į aktyvujančius dirgiklius, spontaninius impulsus ir nociceptoriaus receptyvaus lauko dydžio padidėjimą. Kaip pažymi IASP, tai yra neurofiziologinis terminas, kuris gali būti taikomas tik tada, kai žinomi tiriamos

neuronų sistemos įeinantys ir išeinantys signalai, pavyzdžiui, kontroliuojant stimulą ir matuojant nervinį atsaką. (1)

Kliniškai apie sensitizaciją sprendžiama tik netiesiogiai, remiantis tokiais reiškiniais kaip hiperalgezija (padidėjęs jautrumas skausmui ir per didelė reakcija į skausmą) arba alodinija (skausmas, sukeltas dirgiklio, kuris paprastai skausmo nesukelia) (1,12).

Hiperalgezija būdingas požymis audinių pažeidimui bei uždegimui. Hiperalgezija pasireiškia ne tik pažeidimo vietoje, bet ir aplinkinėje nepažeistoje srityje. Pažeidimo vietoje ji vadinama pirmine hiperalgezija, o nepažeistoje odoje – antrine hiperalgezija. Pirminei hiperalgezijai būdinga sustiprėjęs skausmas, reaguojant į terminius ir mechaninius dirgiklius, o antrinei hiperalgezijai būdingas sustiprėjęs skausmas, reaguojant tik į mechaninius dirgiklius. (22) Pirminė hiperalgezija dažnai laikoma periferinės sensitizacijos pasireiškimu, tuo tarpu antrinė hiperalgezija – labiau rodo centrinę sensitizaciją.

Alodinija skiriasi nuo hiperalgezijos, nors abi dažnai pasireiškia kartu. Ji dažnai papildomai klasifikuojama pagal nocicepcinio dirgiklio tipą, pavyzdžiui, mechaninė arba terminė alodinija (46).

3.1. Lėtinio skausmo periferiniai mechanizmai

3.1.1. Periferinių nervų struktūrų pokyčiai

Ūminio skausmo sąlygomis, prasidėjus audinių gijimui, nociceptinių dirgiklių mažėja, tol, kol skausmas nebejaučiamas. Periferinė sensitizacija gali negrįžtamai pakeisti nociceptinių takų struktūrą: kartu su negrįžtamai pakitusisiais nociceptiniais neuronais, taip pat modifikuojasi nugaros smegenų ir aukštesnių struktūrų neuronai, kas sukelia centrinę sensitizaciją ir lėtinius skausmo sutrikimus.

Neuroplastiškumas, t.y. fizinis neuronų citoarchitektūros persitvarkymas, prasideda ankstyvose užsitęsusio ūminio skausmo stadijose ir prisideda prie perėjimo į lėtinį skausmą (45,47). Periferinių audinių pažeidimas inicijuoja daugialypę struktūrinių ir molekulinų modifikacijų kaskadą nociceptiniuose nervuose. Šie pokyčiai vaidina lemiamą vaidmenį, sukeliant ir palaikant skausmo būsenas, apimančias tiek ūminį, tiek lėtinį skausmą. Struktūriniai pokyčiai apima aksonų architektūros, dendritų morfologijos ir sinapsinių jungčių pokyčius, kurie bendrai veikia nociceptinių neuronų jaudrumą ir funkcinę integraciją. (48)

Pavyzdžiui, lėtinės būklės, tokios kaip skausminga periferinė neuropatija, yra siejamos su intraepiderminių nervinių skaidulų (angl. *intraepidermal nerve fibers*, IENF) netekimu. Pavyzdžiui, pacientams, sergantiems postherpetine neuralgija, IENF netekimas būna didžiausias skausmingoje

srityje ir būna ryškesnis pacientams, jaučiantiems stipresnį skausmą. Vis dėlto, nėra aiškaus ryšio tarp IENF netekimo ir skausmo intensyvumo. (49)

3.1.2. Periferinė sensitizacija – esminis mechanizmas.

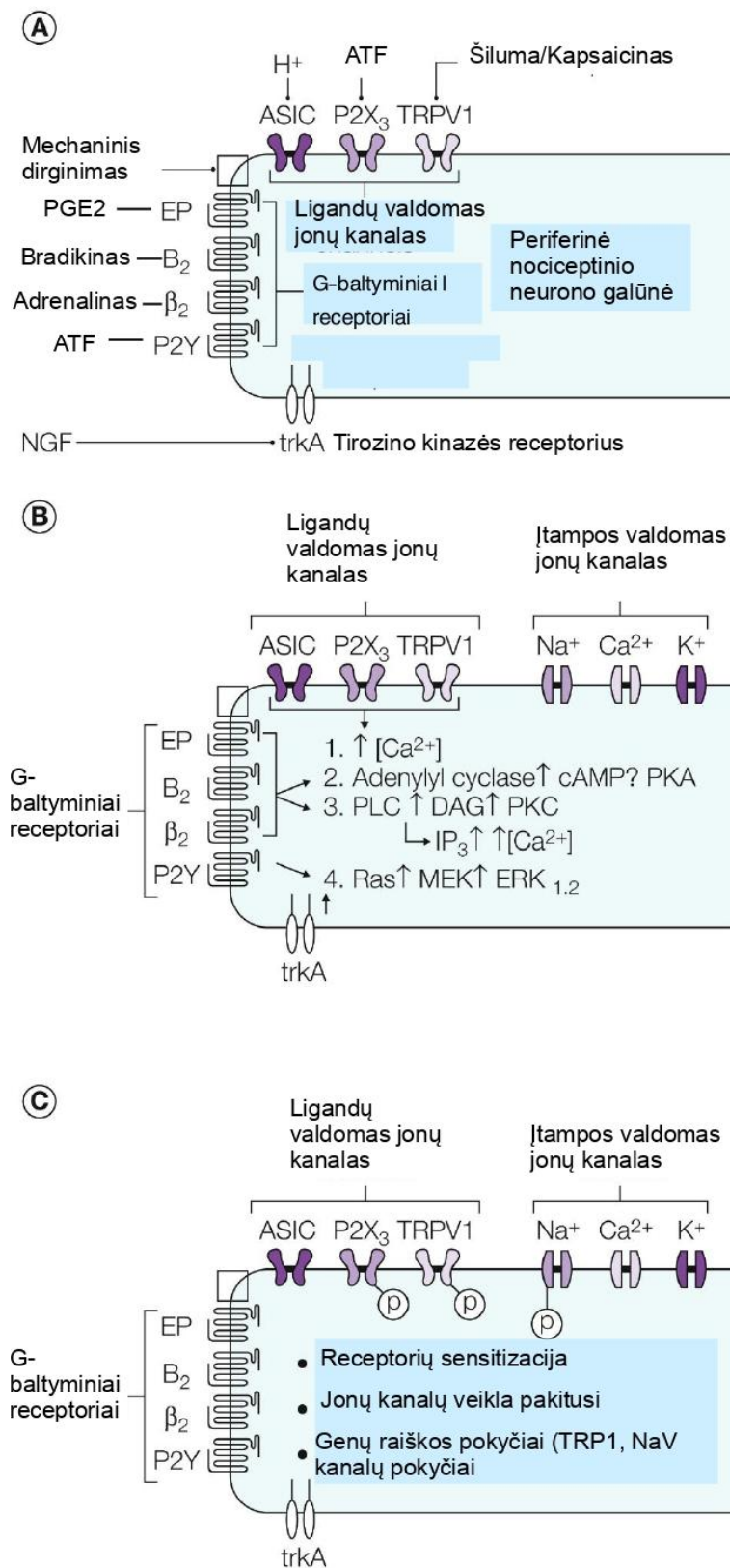
Periferinė sensitizacija yra esminis mechanizmas, lemiantis perėjimą iš ūminio į lėtinį skausmą, ir yra pagrindinė varomoji jėga sergant keliomis lėtinio skausmo ligomis, tokiomis kaip osteoartritas, reumatoidinis artritas ir diabetinė neuropatija (50,51).

3.1.2.1. Uždegiminiai mediatoriai

Periferinė sensitizacija paprastai atsiranda po periferinio nervo pažeidimo, audinių sužalojimo ar uždegimo. Pažeidus periferinį nervą, atskirta aksono distalinė dalis patiria Valerio degeneraciją (angl. *Wallerian degeneration*) – procesą, kuriam būdingas mielino dangalų irimas, uždegiminių ląstelių įtraukimas iš kraujotakos ir augimo faktorių bei prouždegiminių mediatorių perteklinė gamyba (45). Uždegimo mediatoriai apima įvairias endogenines medžiagas, įskaitant peptidus (bradikininą, SP, CGRP), serotoniną, histaminą, prostaglandinus, leukotrienus, aminos, purinus, citokinus, protonus ir chemokinus, kurie patenka per kraują arba išsiskiria iš vietinių imuninių ląstelių, glijos, simpatinių galūnių bei kitų šaltinių uždegiminiame audinyje (52). Šie citokinai ir mediatoriai ne tik užtikrina pažeistų aksonų regeneraciją, bet ir aktyvina bei sensitizuoja (jautrina) nociceptorius. Šis procesas pasireiškia spontanišku nociceptorių sužadinimu (provokuojančiu spontanišką skausmą), padidėjusiu reaktyvumu ir receptorių laukų reaguojančių į žalingus dirgiklius padidėjimu (pirminė ir antrinė hiperalgezija) ir nociceptorių aktyvacija į nekenksmingus mechaninius ar terminius dirgiklius (alodinija). (22,45,53)

Įvairūs cheminiai signalai, sukeliantys nociceptorių sensitizaciją, veikia per keletą receptorių tipų, ekspresuojamų nociceptoriuose, pagrinde: su G baltymu susietus receptorius (angl. *G protein-coupled receptors*, GPCR), ligandų valdomus jonų kanalus, citokinių receptorius ir tirozino kinazės receptorius (angl. *receptor tyrosine kinases*). Kai kurie mediatoriai tiesiogiai aktyvuoja katijonų kanalus, tuo būdu depoliarizuoja neuronus ir inicijuoja veikimo potencialą. Kiti receptoriai aktyvuoja intraląstelinį signalinį kelią ir netiesiogiai veikia neuronų jautrumą ir jaudrumą. Šie mechanizmai apima GPCR antrųjų pasiuntinių molekulių (pvz. azoto oksido, ciklooksigenazės ir arachidono rūgšties lipoksigenazės) gamybą. (22) Šių signalinių kelių aktyvavimas prisideda prie sensitizacijos. Pavyzdžiui, fosforilinimas pailgina kanalo atsidarymo trukmę ir sumažina sužadinimo slenkstį (45). Kerth ir kt., tyrinėdami mutaciją, sukeliančią paveldimą eritromelalgiją, įrodė, kad NaV1.7 kanalo (įtampos valdomas natrio kanalas, aptinkamas visame nociceptiniame neurone, kuris generuoja veikimo potencialus atsakydamas į kenksmingus dirgiklius) fosforilinimas lėmė jo padidėjusį

jautrumą, sustiprindimas skausmą (54). Šios modifikacijos periferiniuose galūnėse yra pradinis procesas, skatinantis skausmo perėjimą į lėtinę būklę.



Pav. 6 - Nociceptinio neurono periferinė sensitizacija. (A) Kai kurie skirtingi dirgikliai ir jų receptoriai, galintys sukelti nociceptinių neuronų periferinės galūnės aktyvaciją ir sensitizaciją. (B)

Receptorių aktyvinimas incijuoja intraląstelines antrinių signalo perdavėjų kaskadas. (C) Signalinių kaskadų aktyvacija lemia receptorių ir jonų kanalų fosforilinimą bei funkcijos pokyčius. Šie procesai didina nociceptinių neuronų jaudrumą ir prisideda prie periferinės sensitizacijos. (22)

3.1.2.2. Sutrikusi jonų kanalų veikla

Jonų kanalų disreguliacija yra kritinis mechanizmas perėjimui nuo ūminės nocicepcijos iki nuolatinio padidėjusio jautrumo (hipersensitivityvumo). Esant lėtinio skausmo būsenoms, nociceptinio neurono membranos kanalai ne tik fosforilinami, bet ir pakinta jų raiška, pasiskirstymas ir funkcija. Tai prisideda prie neuronų jaudrumo ir hipersensitivityvumo.

Nuo to membranos kanalų skaičius ir aktyvumas padidėja. Pavyzdžiui, uždegimo sąlygomis padidėjęs nervo augimo faktoriaus (angl. *nerve growth factor*, NGF) kiekis skatina didesnę NaV1.7 kanalų raišką nociceptoriuje (55). Daugeliu uždegiminių ir neuropatinio skausmo atveju padidėja įtampos valdomo kalcio kanalo CaV3.2 (pagrindinė izoforma, dalyvaujanti skausmo signalizacijoje) raiška (56).

Sensitizacija apima ne tik kiekybinius jonų kanalų raiškos, bet ir kokybinius kanalų potipių pokyčius. Jonų kanalų izoformas, kurios fiziologinėmis sąlygomis yra minimaliai ekspresuojamos, po traumos gali būti padidėjusios raiškos. Pavyzdys būtų įtampos valdomas natrio kanalas NaV1.3: nors suaugus jis mažai ekspresuojamas, po periferinio ar nugaros smegenų nervo pažeidimo jo raiška nociceptiniuose neuronuose padidėja ir tai vienas iš veiksnių, lemiantis padidėjusį jaudrumą esant neuropatiniam skausmui (55). Tačiau, netikėtai paaiškėjo, kad selektyvus NaV1.3 raiškos sumažinimas žiurkėms neparodė hipersensitivityvumo sumažėjimo, o tyrimai su NaV1.3 “knockout” (genetiškai modifikuotoms žiurkėms, neturinčioms šio geno) parodė, kad tokiems gyvūnams vis tiek gali išsivystyti neuropatinis skausmas po periferinių nervų pažeidimo. (7,55)

Taip pat sutrikdomi reguliaciniai mechanizmai, tokie kaip įtampos valdomų kalio kanalų KV aktyvacija. Esant įvairiems skausmo sindromams, įskaitant trauminius sužalojimus ir skausmingą diabetinę neuropatiją, KV kanalų aktyvumo sumažėjimas yra susijęs su padidėjusiu jaudrumu. Kanalas KV9.1 buvo įvardintas kaip svarbus neuropatinio skausmo moduliatorius ir potencialus žymuo, leidžiantis prognozuoti lėtinio skausmo išsivystymo riziką. (55,57)

Šie pokyčiai taip pat gali suaktyvinti „tyliuosius nociceptorius“ (angl. *silent nociceptors*). Tylieji nociceptoriai yra aferentiniai nociceptiniai neuronai, gausiai randami visceraliniuose audiniuose, tokiuose kaip šlapimo pūslė, distalinė gaubtinė žarna ir kelio sąnarys, ir sudaro apie 25 % C skaidulų nociceptorių žmogaus odoje. Fiziologinėmis sąlygomis jie nereaguoja į žalingus dirgiklius ir

nedalyvauja nocicepcijoje. Keletas tyrimų parodė, kad uždegiminių mediatorių (pvz. NGF) ilgas buvimas jautrina šias aferentines skaidulas ir jas „aktyvina“. Atsižvelgiant į jų gausą, šių nociceptinių neuronų „aktyvacija“ galėtų padidinti nociceptinių signalų srautą į stuburo ir supraspinalines skausmo apdorojimo grandines, taip sukeldama didesnę atsaką į nociceptinius dirgiklius nei fiziologinėmis sąlygomis. Dėl to buvo manoma, kad „tylieji nociceptoriai“ reikšmingai prisideda prie mechaninės hiepralgežijos išsivystymo uždegimo metu. Tačiau specifiniai žymenys, leidžiantys identifikuoti „tyliusius nociceptorius“, iki šiol nėra nustatyti, jų veikimo būdas išlieka neaiškus, o mechanizmai, lemiantys jų „aktyvaciją“, dar nėra aprašyti. (58)

Nors per pastaruosius dešimtmečius buvo padaryta didelė pažanga tiriant periferinės sensitizacijos vaidmenį nociceptiniame apdorojime, ikiklinikinių tyrimų rezultatai kol kas sunkiai pritaikomi sėkmingom klinikinėms intervencijoms (53). Kalcio kanalų blokatoriai, kurie parodė gerą veiksmingumą lėtinio skausmo graužikų modeliuose, klinikinių tyrimų metu patyrė nesėkmę (56). 2017 metais atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, dvigubai aklame klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys skausminga diabetine periferine neuropatija, buvo tiriamas naujas selektyvus, periferiškai veikiantis įtampos valdomo natrio kanalo NaV1.7 blokatorius. Tyrime blokatoriaus veiksmingumas nuvylė (50). Kaip rodo Ovsepian ir kt. apžvalga, genų terapija, nukreipta į nociceptorių jonų kanalus, ikiklinikiniuose lėtinio skausmo modeliuose parodė perspektyvius antinociceptinius efektus, tačiau klinikinis pritaikymas yra ribotas (57).

3.1.2.3. Neurogeninis uždegimas

Neurogeninis uždegimas sustiprina nociceptinius signalus ir uždegimą sužalojimo vietoje. Neurogeninis uždegimas apima eilę kraujagyslinių ir nekraujagyslinių uždegiminių reakcijų, kurios sukelia nociceptinių neuronų aktyvaciją ir vėlesnį uždegiminių neuropeptidų bei aminorūgščių (pvz. glutamatas) išsiskyrimą (59). Substancija P (SP) ir su kalcitonino genu susijęs peptidas (CGRP) yra du pagrindiniai neuropeptidai, reikšmingai dalyvaujantys lėtinio skausmo patogenezėje per savo funkciją neurogeniniame uždegime, periferinėje sensitizacijoje ir, galbūt dar svarbiau, centrinėje sensitizacijoje (22).

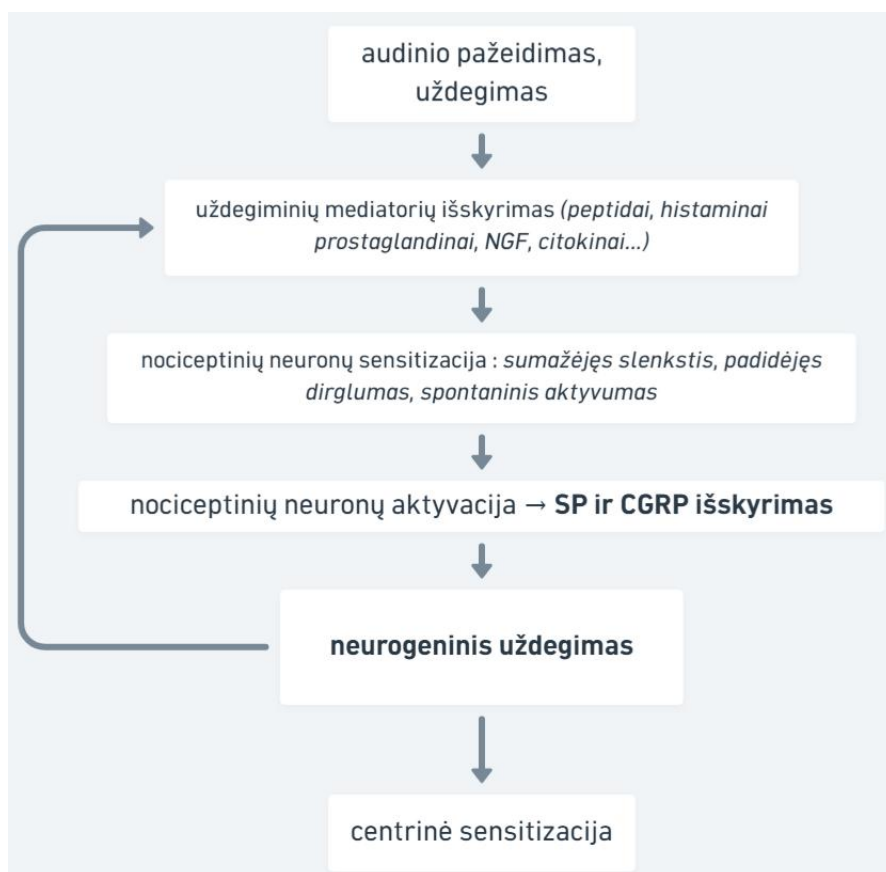
Presinapsinėje aksono galūnėje esnčios pūslelės, turinčios SP ir glutamato, išskiria neuromediatorius į nugaros smegenų užpakalinio rago sinapsinį plyšį. Manoma, kad SP padeda sensitizuoti postsinapsinius neuronus glutamatui, taip stiprindama nociceptinių signalų transmisiją į somatosensorines smegenų sritis ir tuo prisideda prie centrinės sensitizacijos. Kol nociceptiniai signalai keliauja smegenų somatosensorinės srities aksonais, pažeisto audinio srityje sensoriniai neuronai išskiria SP ir CGRP. SP sukelia plazmos ekstravazaciją, vazodilataciją ir putliųjų ląstelių degranuliaciją, taip inicijuodama ir palaikydama neurogeninį uždegimą. (22,60,61)

CGRP ekspresija yra susijęs su neurogeninio uždegimo vystymusi ir padidėja esant uždegiminiam ir neuropatiniam skausmui. CGRP skatina lygiųjų raumenų atsipalaidavimą ir citokinų išskyrimą, sukelia vazodilataciją ir mobilizuoja imuninės ląstelės (22). Greičiausiai, CGRP palengvina nociceptinę transmisiją ir prisideda prie sensitizuotos, hiperreaktyvios būsenos vystymosi ir palaikymo ne tik nociceptiniuose neuronuose, bet ir antriniuose skausmą perduodančiuose neuronuose centrinėje nervų sistemoje, prisidedamas prie centrinės sensitizacijos (62).

Padidėję SP ir CGRP kiekiai pastoviai stebimi lėtinio skausmo sindromais sergančių pacientų plazmoje ir likvoro, ypač pacientus sergančius fibromialgija, lėtine migrena bei KRSS. (22,61,62)

Neurogeninio uždegimo mechanizmai sukuria teigiamo grįžtamojo ryšio ciklą, kuriame besitęsiantis uždegimas didina nociceptorių jaudrumą, toliau išskiria neuropeptidus ir stiprina skausmą.

Pav. 7 - Neurogeninis uždegimas : teigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmas



Kurtas naudojantis Whimsical

3.1.3. Pakitusi neuronų veikla

Nenormalūs periferinių nervų skaidulų impulsai yra reikšmingi veiksniai, lemiantys neuropatinio skausmo perėjimą į lėtinę formą. Padidėjusi jonų kanalų ir receptorių raiška nervinėse ląstelėse

siejama su nenormaliais nerviniais impulsais, vadinamais ektofiniais (angl. *ectopic*) ir efaptiniais (angl. *ephaptic*). (45)

Ektopiniai nerviniai impulsai atsiranda tada, kai receptoriai pažeistose nervų galūnėse tampa jautresni ir gali spontaniškai (arba esant tik minimaliai stimuliacijai) aktyvuotis. Tai gali sukelti nenormalų elektrinį aktyvumą ir siųsti spontaniškus skausmo signalus į smegenis. Šie impulsai dažnai kyla iš neuronų ląstelių kūnų, esančių nugariniuose mazguose (angl. *dorsal root ganglia*). Nors ektopinių impulsų mechanizmai nėra iki galo aiškūs, manoma, kad jie susiję su padidėjusia įtampos valdomų natrio kanalų raiška nugariniame mazge arba, jei ji yra atsiradus, traumatinėje neuromoje (nervinio audinio darinys arba sustorėjimas, atsirandantis po nervo pažeidimo ar dirginimo). Šie natrio kanalai, ypač NaV1.3, NaV1.7 ir NaV1.8, sumažina veikimo potencialo slenkstį, todėl net ir minimalus stimulus gali sukelti spontanišką skausmą. (7)

Efaptinės sąveikos yra elektrinės sąveikos, vykstančios ne sinapsėse. Efaptiniai nerviniai impulsai kyla tada, kai pažeistos nervinės skaidulos « praleidžia » elektrinius signalus į aplinką ir jie sužadina šalia esančias skaidulas, kurios šiaip nesiaktyvuotų. Tyrimai rodo, kad sąveika tarp nekenksmingų ir kenksmingų sensorinių skaidulų gali būti svarbi alodinijos mechanizmo dalis. (45)

3.1.4. Simpatinės nervų sistemos svarba lėtiniame skausme

Fiziologinėmis sąlygomis trumpalaikis simpatinės nervų sistemos (SNS) aktyvavimas centralizuotai slopina skausmą, veikdamas nusileidžiančiąją skausmo moduliacijos sistemą (angl. *descending pain modulatory system*, DPMS). Tačiau, SNS aktyvavimas gali taip pat palaikyti arba net stiprinti skausmą, kaip dažnai kliniškai pastebima šaltu oru, nerimo, miego trūkumo ir fizinio bei emocinio streso metu. (7,63)

Kompleksinis regioninis skausmo sindromas (KRSS) yra plati sąvoka, apimanti ilgalaikį skausmą ir uždegimą, galintį atsirasti po traumos ar medicininio įvykio (operacija, insultas ar miokardo infarktas). KRSS dažniausiai pasireiškia žmogaus galūnėse (rankoje, kojoje, plaštakoje ar pėdoje). (65) SNS yra glaudžiai susijusi su KRSS patofiziologija. Tai pagrįsta trimis pastebėjimais: KRSS sergantiems pacientams pasireiškia autonominė disfunkcija (pvz. odos kraujotakos, temperatūros, prakaitavimo sutrikimai); eferentinių simpatinių takų blokavimas skausmingoje kūno srityje palengvina ligonių skausmą (tai simptomas, vadinamas SNS palaikomas skausmas); vietinės norepinefrino injekcijos į pažeistą galūnę sukelia skausmą, priešingai nei sveikiems asmenims. (63) Tai leidžia manyti, kad nociceptiniuose neuronuose adrenerginių receptorių raiška yra padidėjusi, kas buvo patvirtinta tiek gyvūnų modeliuose, tiek pas KRSS sergančius pacientus (63,66).

Nors KRSS yra vienas geriausiai žinomų pavyzdžių, kai SNS aktyvacija gali sustiprinti simptomus ir pasunkinti būklę, SNS palaikomas skausmas buvo aprašytas esant neuropatiniam, nociplastiniam, taip pat su vėžiu susijusiu ir nesusijusiu nociceptiniam skausmui (7).

Mechaniškai ryšys tarp simpatinės ir somatosensorinės sistemos gali vykti per padidėjusią alfa adrenoreceptorių raišką pirminėse sensorinėse skaidulose (nociceptiniame neurone), simpatinių skaidulų ataugų formavimąsi (angl. *sympathetic sprouting*) nugariniuose mazguose bei sutrikusia oksigenaciją ar mitybą dėl SNS sukeltos vazokonstrikcijos (7).

Fiziologinėmis sąlygomis nėra sąveikos tarp nociceptinių neuronų ir simpatinių skaidulų. Tačiau, neuropatinio skausmo ar lėtinio uždegimo metu, pastebėtas simpatinių skaidulų ataugų formavimas srityse, kur jų paprastai nėra. Šios ektopinės skaidulų ataugos sudaro sąlygas patologinei sąveikai tarp simpatinių skaidulų ir nociceptinių neuronų. Simpatinės skaidulos išskiria norepinefriną, kuris aktyvina padidėjusios ekspresijos (angl. *upregulated*) adrenerginius receptorius (ypač α 1-adrenoreceptorius) pažeistuose nociceptiniuose neuronuose, taip didindamas jų jaudrumą ir skatindamas skausmo palaikymą. (66)

3.1.5. Neneuroninių ląstelių dalyvavimas

3.1.5.1. Imuninės ląstelės

Po nervo pažeidimo išsiskiriantys uždegiminiai mediatoriai ne tik inicijuoja uždegimą, bet ir aktyvina periferinės nervų sistemos imuninį atsaką, kuris tiesiogiai ir netiesiogiai veikia neuronų funkciją ir stiprina skausmines reakcijas. Egzistuoja įvairūs imuninių ląstelių tipai, prisidedantys prie lėtinio skausmo, įskaitant putliąsias ląsteles, neutrofilus, aktyvuotus makrofagus ir T limfocitus. (45,66) Pavyzdžiui, putliosios ląstelės, po aktyvacijos ir degranuliacijos, išskiria platų mediatorių spektrą kuris veikia nociceptorius, kurie prisideda prie jau esančių mediatorių ir taip skatina periferinę sensitizaciją ir skausmą (66). Makrofagai, veikdami per TNF α priklausomą signalinį kelią didina įtampos valdomų natrio kanalų srovės sensoriniuose neuronuose (45).

Tačiau, imuninės ląstelės neatlieka tik pro-nociceptinio vaidmens bet gali prisidėti prie skausmo slopinimo mechanizmų. Kaip aptaria Laumet ir kt., nauji klinikiniai duomenys rodo, kad cirkuliuojančių T ląstelių fenotipas lėtiniu skausmu sergančių asmenų grupėje skiriasi nuo kontrolinės grupės. Gyvūnų modelių tyrimai nustatė, kad T ląstelių vaidmuo priklauso nuo skausmo tipo (neuropatinio, uždegiminio ar sukkelto chemoterapijos): jos gali skatinti skausmo atsiradimą (stebima neuropatinio skausmo modeliuose) arba, gali prisidėti prie skausmo išnykimo ir stabdyti perėjimą iš ūminio į lėtinį skausmą (tai stebima kai kuriuose uždegiminio skausmo modeliuose). (67)

Taigi, vis daugėja įrodymų, kad periferinės imuninės ląstelės atlieka svarbų vaidmenį daugelio lėtinio skausmo būklių patofiziologijoje ir gali būti naujas taikiny, gydant skausmą bei stabdant perėjimą iš ūminio į lėtinį (66). Pavyzdžiui, skausmą skatinančių T ląstelių funkcijų slopinimas ir (arba) skausmą slopinančių T ląstelių funkcijų stiprinimas, gali pasiūlyti naujas strategijas lėtiniam skausmui gydyti (67).

3.1.5.2. Glijos ląstelės

Glijos ląstelės gaubia tiek periferines, tiek centrines nervų sistemos ląsteles. Glija suteikia neuronams struktūrinę ir mitybinę paramą ir yra esminis izoliatorius, užtikrinantis nervinio impulso transmisiją aksonais. Periferinės nervų sistemos nugarinių mazgų neuronų aksonus gaubia Švano ląstelės (angl. *Schwann cells*), kurios atpažįsta nervo pažeidimus ir pirmos kurios sureaguoja. (66,68) Švano ląstelės yra svarbios neuropatinio skausmo vystymuisi ir jo palaikymui (68).

Po periferinio nervo pažeidimo, Švano ląstelės aktyvuojasi ir ekspresuoja receptorius bei jonų kanalus, kurie leidžia joms reguliuoti augimo faktorių, citokinų ir chemokinų gamybą ir išsiskyrimą. Šios medžiagos moduliuoja skausmo signalus ir dalyvauja lėtinio skausmo atsiradime. (66,68) Pavyzdžiui, Hartlehnert ir kt. tyrimuose su pelėmis parodė, kad po lėtinio sėdimąjo nervo susiaurėjimo pažeidimo (angl. *chronic constriction injury*, CCI), Švano ląstelės išreiškia molekulių klasę, kuri, nesant pažeidimui, randama tik antigeną pateikiančiose ląstelėse (pvz. B ląstelės, makrofagai). Šių molekulių ekspresija skatina T ląstelių infiltraciją pažeistuose nervuose, didina aksonų degeneraciją ir nervų sensitizaciją (sustiprėjusi hiperalgezija ir alodinija). (69)

Švano ląstelės tapo nauju skausmo tyrimų taikiniu, ypač kuriant gydymo strategijas lėtiniam neuropatiniam skausmui. Įdomu tai, kad eksperimentiniai tyrimai parodė, jog Švano ląstelių transplantacija galėtų sumažinti neuropatinį skausmą. Zhang ir kt., naudodami CCI modelį, transplantavo Švano ląsteles į sėdimąjį nervą ir nustatė sumažėjusi hiperjautrumą mechaniniams ir terminiams dirgikliams kartu su sumažinta P2XR receptorių (kurie turi žinomą vaidmenį sukeliant ir sunkinant lėtinį skausmą) raišką nugaros smegenyse. (70)

3.1.5.3. Epitelinės ląstelės

Epitelinis audinys yra gausiai įnervuotas nociceptinėmis skaidulomis. Tyrimai parodė, kad epitelio ląstelės, tokios kaip keratinocitai, aktyviai dalyvauja skausmo signalizacijoje ir išskiria neuroaktyvius mediatorius (ATF, NGF ir uždegiminius citokinus) (66). Keratinocitai yra vienas iš svarbiausių NGF šaltinių odoje. NGF yra neurotrofinas, kuris prisideda prie lėtinio skausmo. Transplantuodami keratinocitus į perpjautą periferinį nervą pelėms, modeliuojant žaizdų gijimo sąlygas, Radkte ir kt. tyrė, keratinocitų sąveiką su pažeistais sensoriniais nervais ir jų galimą vaidmenį lėtiniame skausme.

Rezultatai parodė, kad pažeistų nervinių skaidulų ir keratinocitų sąveika lėmė aukštesnį NGF lygį, stiprų hiperjaudrumą ir ryškų skausmo elgesį. (71)

Taigi keratinocitai gali turėti įtakos spontaniniam neuropatiniam skausmui. Radke et al. rezultatai yra svarbūs, kalbant apie lėtinį skausmą, susijusį su nudegimais ir trauminiais odos sužalojimais. Didelė dalis chirurginių pacientų ir pacientų, patyrusių lėtinius nudegimus, dažnai metus ar ilgiau po sužalojimo, skundžiasi pastoviu skausmu ir disesteziniais pojūčiais randuose ir šalia jų. Eksperimento duomenys rodė, kad šis skausmas iš dalies gali kilti dėl pažeistų sensorinių neuronų sąveikos su pažeistoje odoje proliferuojančiais keratinocitais. Jei taip yra, nuo rando ir po nudegimų kylantis skausmas gali būti neišvengiama natūralios žaizdų gijimo eigos pasekmė: aktyvūs keratinocitai gamina faktorius, kurie būtini epitelizacijai, tačiau trikdo sensorinių neuronų jonų kanalus. Šių faktorių moduliavimas galėtų būti viena iš strategijų, kontroliujančių skausmą po audinių išgyjimo. (71)

3.2. Lėtinio skausmo centriniai mechanizmai

Dažnai audinių pažeidimo, uždegimo ar periferinės sensitizacijos nepavyksta aptikti, o jei tai ir nustatoma – šie faktoriai būna nepakankami, kad paaiškinti jaučiamo skausmo intensyvumą, neįgalumą bei kitus susijusius simptomus. Šitas neatitikimas dažnai apsunkina diagnostiką. Studijuojant centrinės nervų sistemos (CNS) mechanizmus skausmo patofiziologijoje neuromoksliniai tyrimai bando paaiškinti šiuos neatitikimus. (1) Vienas iš pagrindinių mechanizmų yra centrinė sensitizacija.

Remiantis IASP apibrėžimu, centrinė sensitizacija yra „sustiprėjęs centrinės nervų sistemos nociceptinių neuronų reaktyvumas įprastam dirgikliui ir/ar atsiradęs atsakas įprastai poslenkstiniams dirgikliams“ (1). Pacientams būdinga alodinija ir hiperalgezija.

Centrinę sensitizaciją dalinai skatina sinaptinis plastiškumas – aktyvumo sukeliamas sinapsinių jungčių stiprumo (angl. *synaptic strength*) pokytis nociceptiniuose laiduose. Sinaptinis plastiškumas yra esminis lėtinio skausmo vystymosi ir palaikymo mechanizmas, veikiantis keliais lygmenimis – nuo nugaros smegenų užpakalinių ragų iki žievės sričių, tokių kaip priekinė juostinė žievė ir prefrontalinė žievė. Šis procesas pagrįste apima ilgalaikį potencijavimą (angl. *long term potentiation*, LTP) nociceptiniuose laiduose, kuris sustiprina ir padidina skausmo signalų perdavimą, bei ilgalaikę depresiją (angl. *long term depression*, LTD), kuri veikia inhibicinius neuronus. (72,73)

Audinių pažeidimas ar uždegimas išskiria įvairius uždegiminius faktorius: citokinus (TNF- α , IL-1 β), nervų augimo faktorių, prostaglandinus ir kitas alogenines medžiagas. Šios medžiagos sensitizuoja periferinius nociceptinius neuronus, sumažindamos jų aktyvavimo slenkstį ir padidindamos

membranų jaudrumą (periferinė sensitizacija). (53) Jonų kanalų ekspresijos pokyčiai sukelia spontaniinį ektopinį aktyvumą nervų galūnėlėse ir aksonuose, taip sukeldami nuolatinį nociceptinių impulsų srautą nugaros smegenyse. Tai inicijuoja CNS pokyčius. Šis nuolatinis periferinis dirginimas vėliau sukelia centrinę sensitizaciją nugaros smegenyse, kurią sąlygoja jonotropinių ir metabotropinių gliutamato receptorių kiekio padidėjimas, GABA receptorių sumažėjimas, natrio ir kalio kanalų modifikacijos bei neurouždegiminiai pokyčiai. (45,47) Tačiau, kaip parodė kai kurie tyrimai, periferinė sensitizacija nėra būtina centrinės sensitizacijos atsiradimui (74).

Šiuo metu centrinė sensitizacija yra pripažįstama kaip pagrindinis nociplastinio skausmo priežastis bei vienas svarbiausių neuropatinio skausmo mechanizmų (16,75).

3.2.1. Nugaros smegenų užpakalinis ragas: pagrindinė centrinės sensitizacijos vieta

Nugaros smegenų užpakalinis ragas yra pagrindinė vieta, kurioje susiformuoja ir yra palaikoma centrinė sensitizacija.

3.2.1.1. NMDA receptorių aktyvacija

NMDA receptoriai yra esminiai lėtinio skausmo patofiziologijoje. Nuo jų priklauso sinaptinis plastiškumas, kuris inicijuoja, sustiprina ir palaiko patologines skausmo būsenas. Eksperimentiniuose modeliuose tiek konkurenciniai, tiek nekonkurenciniai NMDA antagonistai blokuoja centrinės sensitizacijos atsiradimą ir palaikymą (75). Bet, kaip parodė Ferraro et al. atlikta „Cochrane“ apžvalga, klinikinis NMDAR antagonizmo pritaikymas duoda tik nedidelį ir trumpalaikį analgezinį poveikį, kartu sukeldamas reikšmingus šalutinius poveikius (76).

Nugaros smegenų užpakaliniame rage pirminiai aferentiniai neuronai sudaro sinapsę su antriniais neuronais, kur išsiskiria glutamatas – pagrindinis eksitacinis neuromediatorius CNS. Gliutamatas jungiasi prie savo metabotropinių receptorių (mGluR) ir jonotropinių receptorių (AMPA ir NMDA), kurie yra plačiai pasiskirstę užpakaliniame rage. (45) Kai pakartotinai stimuliuojamos C-skaidulos, nugaros smegenų užpakalinio rago neuronų dirglumas didėja: tai fenomenas, vadinamas “wind-up” (liet. “laipsniškas stiprėjimas”). Tai vyksta dėl sinaptinių potencialų, kuriuos sąlygoja NMDA receptoriai, sumavimo laike (angl. *temporal summation*). (75)

Egzistuoja presinapsiniai NMDA receptoriai, kurie paprastai nedalyvauja fiziologiniame nocicepcijos perdavime. Tačiau, tam tikrų neuropatinio skausmo būklių metu (pavyzdžiui, chemoterapijos sukulto neuropatinio skausmo atveju) priešsinapsinių NMDA receptorių aktyvumas dramatiškai padidėja. Jie skatina gliutamato, substancijos P ir smegenų kilmės neurotrofinio veiksnys (angl. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; BDNF) išsiskyrimą iš C tipo nociceptinių skaidulų. (75,77)

Normaliomis sąlygomis, NMDA receptoriaus kanalą blokuoja magnio jonai Mg^{2+} . Nuolatinis gliutamato išsiskyrimas iš nociceptinių neuronų sukelia pakankamą posinapsinę depoliarizaciją, kuri pašalina Mg^{2+} bloką. Tai leidžia kalcio jonams plūsti per NMDA kanalus ir taip sukelti LTP. (74,75) LTP skatina įvairias intraląstelines kaskadas (pvz. AMPA ir NMDA receptorių fosforilinimas) kurios dalyvauja centrinėje sensitizacijoje (72,74).

Kaip minėta anksčiau, padidėjusi su skausmu susijusių receptorių (ypač NMDA) ekspresija lemia LTP, sukelia stipresnį sinapsinį perdavimą ir užsitęsusių skausmo takų aktyvavimą. Spėjama, kad nugaros smegenų LTP C skaidulų sinapsėse yra lėtinio skausmo pamatas. Zhou et al. parodė, kad aukšto dažnio sėdimosio nervo stimuliacija sukelia nugaros smegenų LTP, net ir nesant pažeistam nervui, išprovokuodama skausmą, trukusį ilgiau nei 35 dienas, bei padidindama CGRP kiekį užpakaliniame rage (79).

NMDA receptoriai taip pat gali veikti supraspinalinėse (virš nugaros smegenų esančiose) struktūrose. Kaip parodė Wu et al., NMDA receptorių subvieneto NR2B ekspresijos padidėjimas priekinėje juostinėje žievėje yra susijęs su uždegiminiu nuolatinio skausmu, o vietinė antagonistų injekcija į priekinę juostinę žievę gali žymiai sumažinti padidėjusį jautrumą skausmui (75).

Šis NMDA receptorių nulemtas antrinių nociceptinių neuronų padidėjęs jaudrumas leidžia įprastai poslenkstiniams $A\beta$ ir $A\delta$ mechanoreceptorių impulsams aktyvuoti nociceptinius projekcinius neuronus. Taip nepavojingi taktiliniai dirgikliai paverčiami skausmo signalais. (75) WDR neuronai užpakaliniame rage, kurie gauna konverguojančius impulsus tiek iš nociceptinių C skaidulų, tiek iš žemo slenksčio mechanoreceptorių, yra ypač jautrūs šiai sensitizacijai. (7,80)

3.2.1.2 Inhibicinės kontrolės praradimas

GABA, kaip pagrindinis slopinantis (inhibicinis) CNS neuromediatorius, atlieka esminį vaidmenį skausmo suvokime ir reakcijoje į jį. GABA-erginių inhibicinių interneuronų disfunkcija yra plačiai siejama su įvairiomis skausmo būsenomis, ypač su neuropatiniu skausmu (81). Pavyzdžiui, Medlock et al. nustatė, kad po periferinių nervų patologijos, susilpnėjęs sinapsinis slopinimas nugaros smegenų užpakaliniame rage prisideda prie mechaninės alodinijos atsiradimo (82).

Molekuliniame lygmenyje prie šio sutrikusio slopinimo prisideda keli mechanizmai. Patofiziologinėse skausmo būsenose stebimas sumažėjęs nugaros smegenų GABA kiekis bei jį sintetinančio fermento trūkumas, kartu su padidėjusia GABA transporterio GAT-1 (kuris pašalina GABA iš sinaptinio plyšio) funkcinę ekspresiją. Be to, nustatytas kalio-chlorido kotransporterio KCC2 aktyvumo ir ekspresijos sumažėjimas. Šis baltymas yra būtinas, kad GABA ir glicinas galėtų sukelti hiperpoliarizuojantį (slopinantį) poveikį. Ir buvo pastebėta kad, organų donorų, turėjusių

dokumentuotą lėtinį skausmą, paviršiniame užpakaliniame rage KCC2 membranos ekspresija buvo stipriai sumažėjusi. (81,83)

Be šių molekulinų pokyčių, prie inhibicinės kontrolės praradimo prisideda ir sinapsinio plastiškumo mechanizmai. Intensyvus sensorinis impulsas sukelia priešingą, specifinį konkrečioms ląstelėms sinapsinį plastiškumą: LTP projekciniuose neuronuose (pvz., nugaros smegenų-gumburo laido neuronuose) ir LTD GABA-erginiuose interneuronuose. Abu šiuos procesus sąlygoja nuo NMDA receptorių priklausantis intraląstelinio kalcio padidėjimas. (84) Nors sužadinančiųjų takų LTD paprastai mažina skausmo perdavimą, inhibicinių sinapsių LTD skausmo grandinėse turi priešingą poveikį – sukelta disinhibicija palengvina skausmo signalų perdavimą ir padeda palaikyti lėtinį skausmą (72).

Galiausiai, struktūrinis sinapsinių jungčių persitvarkymas dar labiau pagilina inhibicinę disfunkciją. Kaip parodė Yousefpour et al., periferinio nervo pažeidimo modelis atskleidė žymų ir atrankinį užpakalinio rago sinapsių praradimą dėl mikroglijos aktyvumo. Pastebėta, kad mikroglija pašalina slopinančias sinapses anksčiau nei sužadinančias, todėl slopinančių jungčių praradimas prasideda anksčiau ir trunka ilgiau (85).

3.2.2. Neurouždegimas – glijos ląstelės

Šiame procese dalyvauja pagrinde du glijos ląstelių tipai: mikroglija ir astrocitai. Glijos ląstelės, kurios tradiciškai buvo laikomos tik pagalbiniais CNS komponentais, dabar pripažįstamos kaip pagrindiniai neurouždegimo ir neuronų jaudrumo modulatoriai tiek nugaros smegenų, tiek supraspinalinėse skausmo grandinėse (4).

Skausmui pereinant iš ūmaus į lėtinį, mikroglija ir astrocitai patiria molekulinis bei morfologinius pokyčius. Jie išskiria citokinus ir kitas molekules, kurios skatina uždegiminės aplinkos susidarymą ir galiausiai veikia neuronų aktyvumą (86). Kaip rodo keletas tyrimų, centrinių glijos ląstelių aktyvavimas vaidina kritinį vaidmenį nociplastinio skausmo vystymuisi. Pavyzdžiui, slopinant astrocitų aktyvaciją nugaros smegenyse ir prefrontalinėje žievėje, sumažėjo hiperalgezija fibromialgijos modelio žiurkėms (87).

Mikroglija yra CNS makrofagai, sparčiai reaguojantis į periferinio nervo pažeidimą ar uždegimą. Jų aktyvavimas nugaros smegenų užpakaliniame rage yra lėtinio skausmo patogenezės skiriamasis ženklas. Mikroglijos aktyvumas yra ryškiausias ankstyvojoje fazėje (nuo kelių dienų iki 2 savaičių) po nervo pažeidimo – tuo metu mikroglija sparčiai dauginasi. (4,88) Po aktyvavimo, mikroglija patiria fenotipinę transformaciją ir išskiria eilę priešuždegiminių mediatorių, kaip BDNF, TNF- α , IL-1 β , IL-6 bei įvairių chemokinių. Šios signalinės molekulės veikia gretimus neuronus: didina jų

jaudrumą, mažina skausmo slenksčius ir sutrikdo slopinantįjį nervinių impulsų perdavimą. (4,89) Iš tiesų, kaip savo tyrime parodo Zhou ir kt., mikroglijos mediatoriai, tokie kaip BDNF, gali būti būtini nugaros smegenų LTP ir lėtinio skausmo atsiradimui (79).

Be funkcinių poveikių neuronams, mikroglijos ląstelės geba sukelti struktūrinius nervų sistemos pokyčius. Jos dalyvauja sinapsių, ypač slopinančiųjų, genėjime. Tai sukelia disbalansą tarp sužadavimo ir slopinimo reiškinių. Jos taip pat dalyvauja sinaptogenezijoje. (88)

Nors astrocitai aktyvuojasi vėliau nei mikroglia, jie prisideda prie lėtinio skausmo palaikymo fazės, išskirdami panašius priešuždegiminius citokinus ir moduliudami gliutamato pasisavinimą. Ši disfunkcija pasižymi gliutamato transporterių kiekio sumažėjimu bei sutrikusia gliutamino sintetazės veikla, taip sustiprinant neuronų padidėjusį jaudrumą ir palaikant centrinę sensitizaciją. (4) Be to, astrocitai daro įtaką neuronų plastiškumui, kadangi jie geba paskatinti naujų sinapsių formavimąsi kartu su neuroninių grandinių persitvarkymu (88,89).

Mikroglijos ląstelės ir astrocitai veikia ne tik nugaros smegenyse. Kaip buvo parodyta, naudojant gyvūnų neuropatinio skausmo modelį (pelėms pažeidus sėdimąjį nervą), mikroglia aktyvuojasi gumbure, ventralinėje tegmentinėje srityje, prigludusiame branduolyje, prefrontalinėje žievėje ir migdoliniame kūne (88).

Kito glijos potipio - oligodendrocitų - vaidmuo lėtinio skausmo atveju išlieka mažai ištirtas, tačiau kai kurie duomenys rodo ryšį tarp oligodendrocitų pažeidimo ir skausmo sergant tokiomis ligomis kaip išsėtinė sklerozė (90).

3.2.3. Nusileidžiančios nervinės laidų sistemos sutrikimai

Sutrikę nusileidžiančios nervinės sistemos laidai yra labai svarbus lėtinio skausmo patofiziologijos mechanizmas, todėl nusileidžiančioji skausmo moduliacijos sistema (angl. DPMS) yra svarbus terapinis taikynys. Manoma, kad serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių grupės antidepresantai, dažnai vartojami neuropatiniam skausmui gydyti, sustiprina nusileidžiančiuosius noradrenerginius ir serotoninerginius inhibicinius skausmo takus iš smegenų kamieno į nugaros smegenis, taip sumažindami nociceptinį perdavimą (91).

Sąlyginė skausmo moduliacija (angl. *conditioned pain modulation* CPM), kuri yra DPMS funkcijos psichofizinis atitikmuo, tapo kliniškai reikšmingu žymeniu: CPM sutrikimai leidžia prognozuoti prastus pooperacinio skausmo rezultatus, ir vis daugiau tyrimų sieja sutrikusią CPM su lėtinio skausmo būklėmis, tokiomis kaip fibromialgija ar osteoartritas. (41,51)

Šie klinikiniai stebėjimai atitinka eksperimentinius duomenis, rodančius, kad gyvūnų modeliuose, tiek periferinio, tiek centrinio neuropatinio skausmo atvejais, sutrinka difuzinės žalingų dirgiklių

slopinimo kontrolės (angl. DNIC) analgezija. Šis DNIC sutrikimas yra susijęs su skausmo virtimu į lėtinį ir vėliau atsirandančiu pusiausvyros sutrikimu tarp nusileidžiančios skausmo facilitacijos ir inhibicijos (41). Šiuo metu, nusileidžiančių skausmo inhibicinių takų disfunkcija yra labiausiai pagrįsta hipotezė, paaiškinanti fibromialgijos patofiziologiją (92).

DPMS nusileidžiantis noradrenerginis laidas yra pagrindinis endogeninis inhibicinis mechanizmas, tačiau esant neuropatinėms būsenoms jo slopinamasis poveikis yra smarkiai susilpnėjęs (41). DPMS serotonerginis laidas taip pat pasikeičia. Sveikų asmenų organizme, nusileidžianti serotoninerginio moduliavimo sistema iš RVM veikia slopinančiai. Tačiau, neuropatijos atveju, serotoninas aktyvuos kitus receptorių, kurie sustiprina skausmą. Taip serotoninas tampa skausmo palaikymo veiksniumi, o ne jo malšinimo mediatoriumi. (93)

Taip pat pastebimi plastiniai pokyčiai RVM–PAG grandinėje, kai nocicepcinė stimuliacija išlieka ilgą laiką. Keletas tyrimų užfiksavo pakitusį RVM esančių ON-, OFF- ir NEUTRAL-ių ląstelių aktyvumą lėtinio skausmo būsenų metu. Eksperimentinio artrito gyvūnų modeliuose ON tipo ląstelių aktyvumas yra padidėjęs, palyginus su sveika kontrole grupe. Kai kuriuose lėtinio uždegimo modeliuose, nors ON- ir OFF- ląstelių aktyvumas išliko santykinai stabilus, uždegimui progresuojant, dalis NEUTRAL- ląstelių įgijo pokyčių, rodančių funkcinį poslinkį link ON- arba OFF- ląstelių fenotipų. (22)

3.2.4. Struktūrinis CNS plastiškumas

Struktūrinis plastiškumas lėtinio skausmo atveju apima neadaptyvų (žalingą) persitvarkymą kiekviename anatominiam CNS lygmenyje: nuo dendrito spygliukų (lot. *spinulae dendriticae*) struktūrinių pokyčių, aksonų dygimo ir naujų sinapsių formavimosi nugaros smegenų užpakaliniame rage iki pakitusios smegenų morfologijos (72,89).

3.2.4.1. Nugaros smegenų užpakalinio rago struktūriniai pokyčiai

Esminiai lėtinio skausmo struktūrinio plastiškumo aspektai susiję su padidėjusiu jautrumu skausmui apima dendritų spygliukų struktūrinių pokyčių ir eksitacinių sinapsių susiformavimą nugaros smegenų užpakalinio rago neuronuose. Neurotrofiniai faktoriai, tokie kaip NGF arba BDNF, skatina naujų sinapsių augimą ir stabilizavimą. BDNF taip pat vaidina svarbų vaidmenį dendritų spygliukų persitvarkyme ir stiprinant eksitacines grandines kurios dalyvauja hiperalgezijos palaikyme. Panašiai, NGF skatina nociceptinių skaidulų aksonų dygimą bei naujų sinapsinių jungčių formavimąsi, palaikydamas ir stiprindamas neuronų tinklo hiperjautrumą. (72)

Pagrindiniai pokyčiai, susiję su sinapsiniu plastiškumu, apima naujų dendritų spygliukų formavimąsi ir jau esamų spygliukų formos pasikeitimus posinapsiniuose neuronuose. Aberantinis dendritų

spygliukų formavimasis buvo pastebėtas keliuose ikiklinikiniuose neuropatinio skausmo modeliuose, pavyzdžiui, sergant diabetine periferine neuropatija, patyrus nugaros smegenų traumą ar odos nudegimą. Baltymai, reguliuojantys jų formavimąsi ir išlaikymą, yra potencialūs taikiniai, kuriant naujus skausmo gydymo metodus. (94)

3.2.4.2. *Smegenų struktūriniai pokyčiai*

Centrinė sensitizacija lėtinio skausmo atveju sukelia plačiai paplitusius struktūrinius, funkcinis ir neurocheminius pokyčius visose smegenyse, paveikdama žievės ir požiečio sritis bei nusileidžiančiuosius skausmo moduliacijos laidus. Manoma, kad šie pokyčiai yra svarbus veiksnys transformuojantis nociceptinį skausmą į lėtinį skausmą (89). Vaizdiniai tyrimai, naudojant magnetinio rezonanso tomografiją, pozitronų emisijos tomografiją ir spektroskopiją, nuosekliai įrodė, kad pacientų, kenčiančių nuo lėtinio skausmo, regioninis smegenų metabolizmas, neurocheminė sudėtis ir morfologija skiriasi nuo sveikų asmenų (7,89).

Tiriant įvairias lėtinio skausmo būsenas, nuosekliai buvo pastebėtas pilkosios medžiagos tūrio (angl. *gray matter volume*) sumažėjimas pagrindinėse skausmo apdorojimo srityse. Didelė daugiarūšė (angl. *multi-modal*) metaanalizė nustatė, kad salos žievė (lot. *insula*) yra viena iš pagrindinių vietų kur vyksta struktūriniai ir funkciniai pokyčiai: stebimas pilkosios medžiagos sumažėjimas, sutrikęs funkcinis ryšys su frontoparietaliniu tinklu bei sustiprėjusi aktyvacija skausmo apdorojimo metu (95). Populiacinis tyrimas, apėmęs lėtinį nugaros skausmą, migreną ir kranio-mandibulinius sutrikimus, patvirtino sumažėjusį pilkosios medžiagos tūrį kairėje priekinėje ir užpakalinėje salos žievės dalyje, priekinėje juostinėje žievėje bei kairiajame hipokampe (96).

Protonų magnetinio rezonanso spektroskopija atskleidžia padidėjusį gliutamaterginį (eksitacinį) ir sumažėjusį GABA-erginį (inhibicinį) aktyvumą pagrindinėse skausmo apdorojimo srityse, kaip salos žievėje (97). Yra manoma, kad glutamino ir GABA pusiausvyrą tiesiogiai lemia smegenų tinklų persitvarkymą: pacientų kenčiančių nuo lėtinio orofacialinio skausmo gliutamato kiekis priekinėje juostinėje žievėje moduliavo ryšį šios smegenų dalies su salos žieve ir GABA kiekis moduliavo frontoparietalinio tinklo jungtis (98).

Kaip minėta anksčiau, skausmas yra sąmoninga patirtis, apimanti ne tik nociceptorių aktyvavimą (sensorinis-diskriminacinis komponentas), bet ir psichosocialinius veiksnius bei ankstesnę patirtį (kuri sudaro kognityvinį-vertinamąjį ir afektinį-motyvacinį skausmo komponentus) (7). Tęstiniai vaizdo tyrimai (angl. *longitudinal studies*) rodo, kad perėjimą į lėtinį skausmą lydi erdvinė ir laikinė smegenų aktyvumo reorganizacija, kurios metu skausmo percepcija palaipsniui persikelia iš sensorinių į limbinės sistemos struktūras (89,99). Šis „kortikolimbic poslinkis“ (angl. *corticolimbic shift*) leidžia manyti, kad lėtinis skausmas vis labiau įgauna emocinės-motyvacinės būsenos pobūdį.

Lėtinis skausmas skatina neuroninių grandinių pokyčius, kurie susiję su emocinėmis būsenomis (kaip nerimas, depresija, baime), o šios savo ruožtu stiprina skausmo intensyvumą – taip susidaro teigiamo grįžtamojo ryšio ciklas. Priklausomai nuo pradinės kortikolimbino tinklo būklės, tas pats nociceptinis dirgiklis gali lemti tiek trumpalaikį, tiek išliekantį, į lėtinę būseną pereinantį skausmą (7,99).

Tačiau šie lėtinio skausmo sukelti smegenų pokyčiai yra didžiaja dalimi atstatomi, taikant veiksmingą gydymą. Šie struktūriniai pokyčiai rodo neadaptyvų neuroplastiškumą, o ne negrįžtamą neuronų pažeidimą. Tai buvo įrodyta tiriant įvairias skausmo būsenas ir gydymo metodus – nuo chirurginių intervencijų iki psichologinių terapijų (7,51). Pavyzdžiui, pacientams, sergantiems lėtiniu osteoartritu, smegenų atrofijos požymiai sumažėjo po sąnario endoprotezavimo operacijos ir nustojus skausmui (51). Kaip savo tęstiniame tyrime parodė Heitmann et al., tarpdisciplininė multimodalinė skausmo terapija sumažino skausmą, neįgalumą bei depresiją, o stebėti klinikiniai pokyčiai rodo galimą efektyvios smegenų tinklų organizacijos atkūrimą (100). Žinoma, ilgesnė skausmo trukmė yra susijusi su didesne struktūrine žala, kuri gali būti nebeatstatoma, todėl yra svarbu pradėti gydymą kuo anksčiau (101).

Diskusija ir rekomendacijos

Šioje apžvalgoje apibendrinti mechanizmai turi svarbią klinikinę reikšmę. Pirma, maladaptyvūs pokyčiai vyksta vienu metu keliuose nervų sistemos lygmenyse, todėl reikia taikyti multimodalias gydymo strategijas — veikiant tik vieną mechanizmą, skausmo malšinimas nebus efektyvus. Antra, perėjimas nuo laikinų funkcinų pokyčių prie ilgalaikių struktūrinių pakitimų pabrėžia ankstyvos ir intensyvios intervencijos svarbą, siekiant sustabdyti skausmo perėjimą į lėtinę formą. Trečia, „kortikolimbinis poslinkis“ rodo, kad lėtinis skausmas ir psichologinės būsenos yra mechaniskai susijusios per bendrus neuroninius tinklus, taip įtvirtinant psichologines intervencijas kaip galimus gydymo metodus, kurie tiesiogiai veiktų maladaptyvius smegenų tinklus.

Nepaisant reikšmingos pažangos suprantant patofiziologinius mechanizmus, daug kas vis dar lieka neaišku. Geresnis mechanistinis supratimas jau leido rasti tikslingesnius gydymo taikinius, tačiau jų pritaikymas veiksmingam klinikiniam gydymui išlieka ribotas. Tai iš dalies gali būti paaiškinama ikiklinikinių modelių naudojimu, kurie dažnai neatspindi realybės. Dėl to daug perspektyvių taikinių, nustatytų eksperimentais su gyvūnais, nepasitvirtina klinikiniuose tyrimuose.

Ši apžvalga nėra pilna. Kaip literatūros apžvalga, ji pasižymi mažesniu metodologiniu griežtumu nei sisteminės apžvalgos ar metaanalizės, todėl jos išvados yra ribotos. Be to, pateikiama tik pasirinktų mechanizmų apžvalga, ir daugelis svarbių procesų nebuvo išsamiai aptarti. Pati mokslinė literatūra

taip pat turi rimtų apribojimų: gauti rezultatai skiriasi tarp tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis, ir tyrimai su žmonėmis dažnai pasižymi mažomis imtimis, su gretutinėmis ligomis susijusiais klaidinančiais veiksniais, taip pat skirtingi tyrimai nenuosekliai naudoja apibrėžimus ir vertinimo metodus.

Būsimi tyrimai turėtų teikti pirmenybę gerai suprojektuotiems, tęstiniais žmogaus tyrimams. Reiktų susitarti dėl lėtinio skausmo vertinimui naudojamus žymenis (pvz., centrinės sensitizacijos ar nociplastinio skausmo) bei molekulinį taikinių perkėlimo į klinikinius tyrimus su žmonėmis. Taip pat būtina didesnė apibrėžimų, rodiklių ir žymenų standartizacija, tam kad, tyrimus būtų lengviau palyginti ir atkartoti.

Išvados

Lėtinis skausmas yra pasaulinė sveikatos problema, kuri yra viena pagrindinių neįgalumo priežasčių visame pasaulyje. Šiame darbe siekta apibendrinti dabartinį supratimą apie jo patofiziologiją, pabrėžiant sudėtingą ir daugialypę jo mechanizmų prigimtį – nuo periferinių nocicepcinių impulsų iki centrinės nervų sistemos pakitimų. Lėtinis skausmas šiandien suprantamas ne kaip užsitęsęs ūminio nociceptinio signalizavimo pasireiškimas, o kaip atskira patologinė būseną, apimanti neadaptyvius pokyčius nervinėje sistemoje.

Lėtinio skausmo išsivystymui paprastai reikalingas inicijuojantis impulsas arba nuolatinis nociceptinis dirginimas; tačiau vėlesni patofiziologiniai pokyčiai yra įvairūs ir priklausantys nuo skausmo tipo. Periferiniame lygmenyje nociceptinių neuronų sensitizacija sustiprina aferentinį signalą į CNS. Nugaros smegenų užpakaliniame rage įvairūs mechanizmai lemia centrinės sensitizacijos atsiradimą. Nusileidžiančios skausmo moduliacinės sistemos taip pat patiria maladaptyvius pokyčius, o supraspinaliniame lygmenyje vyksta skausmo apdorojimo reorganizacija. Šie mechanizmai apima dinamišką neuroninių, imuninių, glijos ir kitų ląstelių procesų sąveiką, kurią papildomai įtakoja genetinis polinkis, psichologinė būklė ir aplinkos veiksniai.

Reziumuojant, lėtinis skausmas yra patologinė būseną, apimanti neadaptyvius pokyčius nervinėje sistemoje kurie tarpusavyje sąveikaudami, palaiko būklę. Siekiant kliniškai reikšmingo, individualizuoto gydymo, būtinas gilesnis ir tikslesnis lėtinio skausmo mechanizmų supratimas.

Bibliografija

1. Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. spalio 25 d.]. Adresas: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Lurie JM, Javaid A. Visualizing Global Chronic Pain. *Anesth Analg*. 2024 m. balandžio;138(4):918. doi:10.1213/ANE.0000000000006564
3. Chronic Pain. International Association for the Study of Pain (IASP) [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. kovo 3 d.]. Adresas: <https://www.iasp-pain.org/resources/topics/chronic-pain/>
4. Varrassi G, Leoni MLG, Farì G, Al-Alwany AA, Al-Sharie S, Fornasari D. Neuromodulatory Signaling in Chronic Pain Patients: A Narrative Review. *Cells*. 2025 m. sausio;14(17):1320. doi:10.3390/cells14171320
5. Stanos S, Brodsky M, Argoff C, Clauw DJ, D'Arcy Y, Donevan S, ir kt. Rethinking chronic pain in a primary care setting. *Postgrad Med*. 2016 m. liepos 3 d.;128(5):502–15. doi:10.1080/00325481.2016.1188319 PubMed PMID: 27166559.
6. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*. 2016 m. rugsėjo 1 d.;The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT) Multidimensional Framework for the Classification and Diagnosis of Chronic Pain17(9, Supplement):T50–69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001
7. Christiansen S, Cohen SP. Chronic Pain: Pathophysiology and Mechanisms. Singh V, Falco FJE, Kaye AD, Soin A, Hirsch JA, sudarytojai. *Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain* [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [žiūrėta 2025 m. gegužės 19 d.]. p. 15–25. Adresas: https://doi.org/10.1007/978-3-031-46217-7_2 doi:10.1007/978-3-031-46217-7_2
8. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Braz J Phys Ther*. 2023 m.;27(4):100537. doi:10.1016/j.bjpt.2023.100537 PubMed PMID: 37639943; PubMed Central PMCID: PMC10470273.
9. Li Z, Li X, Liu J, Sun R, Ye Y, Xiang H, ir kt. Molecular Mechanisms of Chronic Pain and Therapeutic Interventions. *MedComm*. 2025 m. rugpjūčio 7 d.;6(8):e70325. doi:10.1002/mco2.70325 PubMed PMID: 40787071; PubMed Central PMCID: PMC12331885.
10. Hall JE, Hall ME, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 1132 p.
11. Shraim MA, Sluka KA, Sterling M, Arendt-Nielsen L, Argoff C, Bagraith KS, ir kt. Features and methods to discriminate between mechanism-based categories of pain experienced in the musculoskeletal system: a Delphi expert consensus study. *PAIN*. 2022 m. rugsėjo;163(9):1812. doi:10.1097/j.pain.0000000000002577
12. Definition of hyperalgesia - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [nciAppModulePage] [Prieiga per internetą]. 2011 [žiūrėta 2026 m. vasario 20 d.]. Located at: [nciglobal,ncienterprise](https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hyperalgesia). Adresas: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hyperalgesia>

13. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, ir kt. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN*. 2016 m. rugpjūčio;157(8):1599. doi:10.1097/j.pain.0000000000000492
14. Chincholikar S, Sakalecha AK, Muthyal G, Shankar S, D N S, Puttagunta SM, ir kt. Ultrasound Imaging of Plantar Fascia in Apparently Healthy Individuals, Diabetics and Patients With Plantar Fasciitis: A Case-Control Study. *Cureus*. 17(7):e88609. doi:10.7759/cureus.88609 PubMed PMID: 40861762; PubMed Central PMCID: PMC12373305.
15. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, ir kt. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *PAIN*. 2021 m. lapkričio;162(11):2629. doi:10.1097/j.pain.0000000000002324
16. Yoo YM, Kim KH. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain*. 2024 m. balandžio 1 d.;37(2):107–18. doi:10.3344/kjp.23326 PubMed PMID: 38504389; PubMed Central PMCID: PMC10985487.
17. Varrassi G, Farì G, Narvaez Tamayo MA, Gomez MP, Guerrero Liñeiro AM, Pereira CL, ir kt. Mixed pain: clinical practice recommendations. *Front Med*. 2025 m. spalio 9 d.;12:1659490. doi:10.3389/fmed.2025.1659490 PubMed PMID: 41158466; PubMed Central PMCID: PMC12557516.
18. Spacek A. Modern concepts of acute and chronic pain management. *Biomed Pharmacother*. 2006 m. rugpjūčio 1 d.;60(7):329–35. doi:10.1016/j.biopha.2006.06.011
19. Somatosensory System Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy [Prieiga per internetą]. 2025 m. balandžio 9 d. [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/1948621-overview>
20. Gathering information—the sensory systems [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/monograph/pii/B9780123738899500061> doi:10.1016/B978-0-12-373889-9.50006-1
21. Karcz M, Abd-Elsayed A, Chakravarthy K, Aman MM, Strand N, Malinowski MN, ir kt. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). *J Pain Res*. 2024 m. lapkričio 16 d.;17:3757–90. doi:10.2147/JPR.S475351 PubMed PMID: 39583192; PubMed Central PMCID: PMC11581984.
22. Wall & Melzack's Textbook of Pain - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. spalio 24 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20090526712>
23. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010 m. lapkričio 1 d.;120(11):3760–72. doi:10.1172/JCI42843 PubMed PMID: 21041958; PubMed Central PMCID: PMC2964977.
24. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 2007 m. rugpjūčio 2 d.;55(3):353–64. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.016
25. Nociceptive Neurons. *Encyclopedia of Neuroscience* [Prieiga per internetą]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2009 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. p. 2872–3. Adresas: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-540-29678-2_3996 doi:10.1007/978-3-540-29678-2_3996

26. Kendrout S, Fitzgerald LA, Murray IV, Hanna A. Physiology, Nociceptive Pathways. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470255/> PubMed PMID: 29262164.
27. Benarroch EE. Ion channels in nociceptors. *Neurology*. 2015 m. kovo 17 d.;84(11):1153–64. doi:10.1212/WNL.0000000000001382
28. McEntire DM, Kirkpatrick DR, Dueck NP, Kerfeld MJ, Smith TA, Nelson TJ, ir kt. Pain Transduction: A Pharmacologic Perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 m. rugpjūčio;9(8):1069–80. doi:10.1080/17512433.2016.1183481 PubMed PMID: 27137678; PubMed Central PMCID: PMC4975548.
29. Serra J, Bostock H, Solà R, Aleu J, García E, Cokic B, ir kt. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain*. 2012 m. sausio;153(1):42–55. doi:10.1016/j.pain.2011.08.015 PubMed PMID: 21993185.
30. Rivera-Arconada I, Baccei ML, López-García JA, Bardoni R. An electrophysiologist's guide to dorsal horn excitability and pain. *Front Cell Neurosci*. 2025 m. balandžio 2 d.;19:1548252. doi:10.3389/fncel.2025.1548252 PubMed PMID: 40241846; PubMed Central PMCID: PMC12001243.
31. Pain. The Mouse Nervous System [Prieiga per internetą]. Academic Press; 2012 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. p. 589–606. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/pii/B9780123694973100238> doi:10.1016/B978-0-12-369497-3.10023-8
32. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, ir kt. Nociceptors. *Neuroscience*. 2nd edition [Prieiga per internetą]. Sinauer Associates; 2001 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10965/>
33. Nikolenko VN, Shelomentseva EM, Tsvetkova MM, Abdeeva EI, Giller DB, Babayeva JV, ir kt. Nociceptors: Their Role in Body's Defenses, Tissue Specific Variations and Anatomical Update. *J Pain Res*. 2022 m. balandžio 1 d.;15:867–77. doi:10.2147/JPR.S348324 PubMed PMID: 35392632; PubMed Central PMCID: PMC8982820.
34. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg Oxf*. 2009 m. gruodžio 1 d.;Head and neck27(12):507–11. doi:10.1016/j.mpsur.2009.10.013
35. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la douleur. *Actual Pharm*. 2023 m. spalio 1 d.;62(629):22–6. doi:10.1016/j.actpha.2023.07.006
36. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci*. 2019 m. birželio 26 d.;20(13):3130. doi:10.3390/ijms20133130 PubMed PMID: 31248061; PubMed Central PMCID: PMC6650904.
37. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, ir kt. The Physiological Basis of Pain Modulation. *Neuroscience*. 2nd edition [Prieiga per internetą]. Sinauer Associates; 2001 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10985/>

38. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, Kerfeld MJ, Smith TA, Reisbig MD, ir kt. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci*. 2015 m. gruodžio;8(6):848–56. doi:10.1111/cts.12282 PubMed PMID: 25962969; PubMed Central PMCID: PMC4641846.
39. Benarroch EE. Dorsal horn circuitry: Complexity and implications for mechanisms of neuropathic pain. *Neurology*. 2016 m. kovo 15 d.;86(11):1060–9. doi:10.1212/WNL.0000000000002478
40. Bannister K, Dickenson AH. What do monoamines do in pain modulation? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016 m. birželio;10(2):143–8. doi:10.1097/SPC.0000000000000207 PubMed PMID: 27043287; PubMed Central PMCID: PMC5604728.
41. Pereira-Silva R, Neto FL, Martins I. Diffuse Noxious Inhibitory Controls in Chronic Pain States: Insights from Pre-Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2025 m. sausio 5 d.;26(1). doi:10.3390/ijms26010402
42. Institute of Medicine (US) Committee on Pain D, Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D. The Anatomy and Physiology of Pain. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives [Prieiga per internetą]. National Academies Press (US); 1987 [žiūrėta 2026 m. vasario 19 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219252/>
43. Gore DG. The anatomy of pain. *Anaesth Intensive Care Med*. 2022 m. liepos 1 d.;23(7):355–9. doi:10.1016/j.mpaic.2022.04.002
44. Afridi B, Khan H, Akkol EK, Aschner M. Pain Perception and Management: Where do We Stand? *Curr Mol Pharmacol*. 2021 m.;14(5):678–88. doi:10.2174/1874467213666200611142438 PubMed PMID: 32525788; PubMed Central PMCID: PMC7728656.
45. Wadhwa K, Chauhan P, Singh G, Jha SK, Almutary AG, Jha NK. Decoding chronic pain: insights into the transition from acute to persistent pain. *Open Biol*. 2025 m. gruodžio 17 d.;15(12):240234. doi:10.1098/rsob.240234
46. He Y, Kim PY. Allodynia. *StatPearls* [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 25 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537129/> PubMed PMID: 30725814.
47. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010 m. gruodžio 1 d.;105:i69–85. doi:10.1093/bja/aeq323
48. García-Domínguez M. Injury-Driven Structural and Molecular Modifications in Nociceptors. *Biology*. 2025 m. birželio 29 d.;14(7). doi:10.3390/biology14070788
49. Boyette-Davis J, Xin W, Zhang H, Dougherty P. Intraepidermal nerve fiber loss corresponds to the development of Taxol-induced hyperalgesia and can be prevented by treatment with minocycline. *Pain*. 2011 m. vasario;152(2):308–13. doi:10.1016/j.pain.2010.10.030 PubMed PMID: 21145656; PubMed Central PMCID: PMC3022111.
50. McDonnell A, Collins S, Ali Z, Iavarone L, Surujbally R, Kirby S, ir kt. Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. *PAIN*. 2018 m. rugpjūčio;159(8):1465. doi:10.1097/j.pain.0000000000001227

51. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. *Front Mol Neurosci*. 2017 m. lapkričio 3 d.;10. doi:10.3389/fnmol.2017.00349
52. Inflammatory Mediators. Encyclopedia of Pain [Prieiga per internetą]. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013 [žiūrėta 2026 m. vasario 22 d.]. p. 1620–1620. Adresas: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-642-28753-4_201036 doi:10.1007/978-3-642-28753-4_201036
53. Wei SQ, Tao ZY, Xue Y, Cao DY, Wei SQ, Tao ZY, ir kt. Peripheral Sensitization. Peripheral Nerve Disorders and Treatment [Prieiga per internetą]. IntechOpen; 2019 [žiūrėta 2026 m. vasario 24 d.]. Adresas: <https://www.intechopen.com/chapters/70343> doi:10.5772/intechopen.90319
54. Kerth CM, Hautvast P, Körner J, Lampert A, Meents JE. Phosphorylation of a chronic pain mutation in the voltage-gated sodium channel Nav1.7 increases voltage sensitivity. *J Biol Chem*. 2020 m. gruodžio 29 d.;296:100227. doi:10.1074/jbc.RA120.014288 PubMed PMID: 33361158; PubMed Central PMCID: PMC7948457.
55. Felix R, Corzo-Lopez A, Sandoval A. Voltage-Gated Ion Channels in Neuropathic Pain Signaling. *Life*. 2025 m. gegužės 30 d.;15(6). doi:10.3390/life15060888
56. Snutch TP, Zamponi GW. Recent advances in the development of T-type calcium channel blockers for pain intervention. *Br J Pharmacol*. 2018 m. birželio;175(12):2375–83. doi:10.1111/bph.13906 PubMed PMID: 28608534; PubMed Central PMCID: PMC5980537.
57. Ovsepian SV, Waxman SG. Gene therapy for chronic pain: emerging opportunities in target-rich peripheral nociceptors. *Nat Rev Neurosci*. 2023 m. balandžio;24(4):252–65. doi:10.1038/s41583-022-00673-7
58. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, ir kt. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive “Silent” Nociceptors. *Cell Rep*. 2017 m. gruodžio 12 d.;21(11):3102–15. doi:10.1016/j.celrep.2017.11.066
59. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int*. 2008 m.;101(s3):2–6. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x
60. Graefe SB, Rahimi N, Mohiuddin SS. Biochemistry, Substance P. StatPearls [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 25 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554583/> PubMed PMID: 32119470.
61. Chang CT, Jiang BY, Chen CC. Ion Channels Involved in Substance P-Mediated Nociception and Antinociception. *Int J Mol Sci*. 2019 m. kovo 30 d.;20(7). doi:10.3390/ijms20071596
62. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017 m. balandžio;158(4):543–59. doi:10.1097/j.pain.0000000000000831 PubMed PMID: 28301400; PubMed Central PMCID: PMC5359791.
63. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2015 m. liepos 29 d.;351:h2730. doi:10.1136/bmj.h2730 PubMed PMID: 26224572.

64. Schlereth T, Birklein F. The Sympathetic Nervous System and Pain. *NeuroMolecular Med.* 2008 m. rugsėjo 1 d.;10(3):141–7. doi:10.1007/s12017-007-8018-6
65. Complex Regional Pain Syndrome | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. vasario 25 d.]. Adresas: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/complex-regional-pain-syndrome>
66. Zheng Q, Dong X, Green DP, Dong X. Peripheral mechanisms of chronic pain. *Med Rev.* 2(3):251–70. doi:10.1515/mr-2022-0013 PubMed PMID: 36067122; PubMed Central PMCID: PMC9381002.
67. Laumet G, Ma J, Robison AJ, Kumari S, Heijnen CJ, Kavelaars A. T Cells as an Emerging Target for Chronic Pain Therapy. *Front Mol Neurosci.* 2019 m. rugsėjo 11 d.;12:216. doi:10.3389/fnmol.2019.00216 PubMed PMID: 31572125; PubMed Central PMCID: PMC6749081.
68. Wei Z, Fei Y, Su W, Chen G. Emerging Role of Schwann Cells in Neuropathic Pain: Receptors, Glial Mediators and Myelination. *Front Cell Neurosci.* 2019 m. kovo 27 d.;13:116. doi:10.3389/fncel.2019.00116 PubMed PMID: 30971897; PubMed Central PMCID: PMC6445947.
69. Hartlehnert M, Derksen A, Hagenacker T, Kindermann D, Schäfers M, Pawlak M, ir kt. Schwann cells promote post-traumatic nerve inflammation and neuropathic pain through MHC class II. *Sci Rep.* 2017 m. spalio 2 d.;7(1):12518. doi:10.1038/s41598-017-12744-2
70. Zhang W jun, Li X, Liao J xiang, Hu D xia, Huang S. Schwann cells transplantation improves nerve injury and alleviates neuropathic pain in rats. *Purinergic Signal.* 2025 m. rugpjūčio;21(4):611–9. doi:10.1007/s11302-024-10046-7 PubMed PMID: 39240444; PubMed Central PMCID: PMC12454839.
71. Radtke C, Vogt PM, Devor M, Kocsis JD. Keratinocytes acting on injured afferents induce extreme neuronal hyperexcitability and chronic pain. *PAIN.* 2010 m. sausio 1 d.;148(1):94–102. doi:10.1016/j.pain.2009.10.014
72. Jayatilake NJ, Phan TT, Kim J, Lee KP, Park JM. Modulating neuroplasticity for chronic pain relief: noninvasive neuromodulation as a promising approach. *Exp Mol Med.* 2025 m. kovo;57(3):501–14. doi:10.1038/s12276-025-01409-0
73. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2016 m. gruodžio 15 d.;18(1):20–30. doi:10.1038/nrn.2016.162 PubMed PMID: 27974843.
74. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018 m. rugpjūčio;129(2):343. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
75. Liu YJ, Li YL, Fang ZH, Liao HL, Zhang YY, Lin J, ir kt. NMDARs mediate peripheral and central sensitization contributing to chronic orofacial pain. *Front Cell Neurosci.* 2022 m. rugsėjo 27 d.;16:999509. doi:10.3389/fncel.2022.999509 PubMed PMID: 36238833; PubMed Central PMCID: PMC9553029.
76. Ferraro MC, Cashin AG, Visser EJ, Shaheed CA, Wewege MA, Wand BM, ir kt. Ketamine and other NMDA receptor antagonists for chronic pain - Ferraro, MC - 2025 | Cochrane Library

- [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. balandžio 28 d.]. Adresas:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015373.pub2/full>
77. Deng M, Chen SR, Pan HL. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2019 m. gegužės;76(10):1889–99. doi:10.1007/s00018-019-03047-y PubMed PMID: 30788514; PubMed Central PMCID: PMC6482077.
 78. Roles of Phosphorylation of N-Methyl-d-Aspartate Receptor in Chronic Pain - PMC [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. balandžio 30 d.]. Adresas:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11415214/#Sec13>
 79. Zhou LJ, Peng J, Xu YN, Zeng WJ, Zhang J, Wei X, ir kt. Microglia Are Indispensable for Synaptic Plasticity in the Spinal Dorsal Horn and Chronic Pain. *Cell Rep*. 2019 m. birželio 25 d.;27(13):3844-3859.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.05.087 PubMed PMID: 31242418; PubMed Central PMCID: PMC7060767.
 80. Littlejohn GO, Guymer E. Chronic pain syndromes: overlapping phenotypes with common mechanisms. *F1000Research*. 2019 m. kovo 5 d.;8:F1000 Faculty Rev-255. doi:10.12688/f1000research.16814.1 PubMed PMID: 30863535; PubMed Central PMCID: PMC6402075.
 81. Ford A, Castonguay A, Cottet M, Little JW, Chen Z, Symons-Liguori AM, ir kt. Engagement of the GABA to KCC2 Signaling Pathway Contributes to the Analgesic Effects of A3AR Agonists in Neuropathic Pain. *J Neurosci*. 2015 m. balandžio 15 d.;35(15):6057–67. doi:10.1523/JNEUROSCI.4495-14.2015 PubMed PMID: 25878279.
 82. Medlock L, Prescott SA. Spinal Processing of Spatiotemporally Diverse Tactile Stimuli: Computational Insights into Allodynia and Spinal Cord Stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2026 m. kovo 25 d.;46(12):e1691252026. doi:10.1523/JNEUROSCI.1691-25.2026 PubMed PMID: 41735055; PubMed Central PMCID: PMC13022528.
 83. Davis OC, Ferland S, Lorenzo LE, Murray-Lawson C, Shiers S, Yousuf MS, ir kt. Decreased KCC2 expression in the human spinal dorsal horn associated with chronic pain and long-term opioid use. *Pain*. 2025 m. lapkričio 1 d.;166(11):e665–73. doi:10.1097/j.pain.0000000000003700 PubMed PMID: 40667986; PubMed Central PMCID: PMC12270282.
 84. Kim HY, Jun J, Wang J, Bittar A, Chung K, Chung JM. Induction of long-term potentiation and long-term depression is cell-type specific in the spinal cord. *Pain*. 2015 m. balandžio;156(4):618–25. doi:10.1097/01.j.pain.0000460354.09622.ec PubMed PMID: 25785524; PubMed Central PMCID: PMC4365505.
 85. Yousefpour N, Locke S, Deamond H, Wang C, Marques L, St-Louis M, ir kt. Time-dependent and selective microglia-mediated removal of spinal synapses in neuropathic pain. *Cell Rep*. 2023 m. sausio 31 d.;42(1):112010. doi:10.1016/j.celrep.2023.112010 PubMed PMID: 36656715.
 86. Di Spiezio A, Gómez-Gonzalo M, Chiavegato A, Zonta M. Recent Insights on Supraspinal Astrocytes in Chronic Pain. *Neurochem Res*. 2025 m. rugpjūčio 23 d.;50(5):276. doi:10.1007/s11064-025-04503-x PubMed PMID: 40848097; PubMed Central PMCID: PMC12374898.

87. Lai W, Tang X, Chen S, Zhou Y, Qi Z, Cao M, et al. Nociceptive pain: the prominent role of non-neuronal cells in central and peripheral sensitization. *Front Immunol*. 2026 m. sausio 27 d.;17. doi:10.3389/fimmu.2026.1677310
88. Douleur chronique et neuroinflammation. *Rev Rhum*. 2021 m. gruodžio 1 d.;88(6):417–23. doi:10.1016/j.rhum.2021.02.025
89. Jaffal SM. Neuroplasticity in chronic pain: insights into diagnosis and treatment. *Korean J Pain*. 2025 m. balandžio 1 d.;38(2):89–102. doi:10.3344/kjp.24393
90. Zhang XXF Meng Nan Zhai, Meixuan Zhu, Cheng He, Heng Wang, Juan Wang, Zhi Jun. Inflammation in pathogenesis of chronic pain: Foe and friend - Xiao-Xia Fang, Meng-Nan Zhai, Meixuan Zhu, Cheng He, Heng Wang, Juan Wang, Zhi-Jun Zhang, 2023. *Mol Pain* [Prieiga per internetą]. 2023 m. gegužės 23 d. [žiūrėta 2026 m. balandžio 30 d.]. Adresas: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17448069231178176?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++pubmed
91. Finnerup NB. Nonnarcotic Methods of Pain Management. *N Engl J Med*. 2019 m. doi:10.1056/NEJMra1807061
92. Gil-Ugidos A, Vázquez-Millán A, Samartin-Veiga N, Carrillo-de-la-Peña MT. Conditioned pain modulation (CPM) paradigm type affects its sensitivity as a biomarker of fibromyalgia. *Sci Rep*. 2024 m. balandžio 2 d.;14(1):7798. doi:10.1038/s41598-024-58079-7
93. Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain. *Sci Adv* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2026 m. gegužės 1 d.]. Adresas: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abo0689>
94. Stratton HJ, Khanna R. Sculpting Dendritic Spines during Initiation and Maintenance of Neuropathic Pain. *J Neurosci*. 2020 m. rugsėjo 30 d.;40(40):7578–89. doi:10.1523/JNEUROSCI.1664-20.2020 PubMed PMID: 32998955.
95. Zeng X, Sun Y, Zhiying Z, Hua L, Yuan Z. Chronic pain-induced functional and structural alterations in the brain: A multi-modal meta-analysis. *J Pain*. 2025 m. kovo;28:104740. doi:10.1016/j.jpain.2024.104740 PubMed PMID: 39577824.
96. Neumann N, Domin M, Schmidt CO, Lotze M. Chronic pain is associated with less grey matter volume in the anterior cingulum, anterior and posterior insula and hippocampus across three different chronic pain conditions. *Eur J Pain Lond Engl*. 2023 m. lapkričio;27(10):1239–48. doi:10.1002/ejp.2153 PubMed PMID: 37366271.
97. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021 m. gegužės 29 d.;397(10289):2098–110. doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5
98. Terumitsu M, Takado Y, Fukuda KI, Kato E, Tanaka S, Tha KK. Altered Brain Functional Connectivity and Neurometabolite Correlations in Orofacial Chronic Pain with Central Sensitization. *J Pain Res*. 2025 m.;18:2849–63. doi:10.2147/JPR.S507893 PubMed PMID: 40520809; PubMed Central PMCID: PMC12164898.
99. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med*. 2019 m. gruodžio 1 d.;20(12):2421–37. doi:10.1093/pm/pnz017 PubMed PMID: 30865778.

100. Heitmann H, Gil Ávila C, Nickel MM, Ta Dinh S, May ES, Tiemann L, ir kt. Longitudinal resting-state electroencephalography in patients with chronic pain undergoing interdisciplinary multimodal pain therapy. *Pain*. 2022 m. rugsėjo 1 d.;163(9):e997–1005. doi:10.1097/j.pain.0000000000002565 PubMed PMID: 35050961; PubMed Central PMCID: PMC9393803.
101. Rouch I, Edjolo A, Laurent B, Pongan E, Dartigues JF, Amieva H. Association between chronic pain and long-term cognitive decline in a population-based cohort of elderly participants. *Pain*. 2021 m. vasario 1 d.;162(2):552–60. doi:10.1097/j.pain.0000000000002047 PubMed PMID: 32826758.