

Сенсорные фенотипы хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние: проспективное наблюдательное исследование

А.П. Спасова^{1,*}, А.В. Миронов², А.М. Дороженко²,
О.Ю. Барышева¹, Г.П. Тихова¹

¹ ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия
² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Петрозаводск, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Определение сенсорных фенотипов, которые отражают лежащие в их основе болевые механизмы, актуально для пациентов с хронической болью, переживших критическое состояние. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить интенсивность, локализацию и сенсорные фенотипы хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование было включено 99 пациентов, перенесших критическое состояние. Критериями включения являлись: возраст 18–75 лет, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) > 3 дней, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) > 48 ч, оценка на момент поступления по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ≥ 7 баллов, получение информированного согласия. Локализацию, интенсивность и качественные характеристики длительной (6 мес.) боли, связанной с пребыванием в ОРИТ, оценивали при помощи краткого опросника боли, опросника PainDetect, выраженность тревоги и депрессии — по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Всем пациентам перед выпиской выполнено термальное количественное сенсорное тестирование (КСТ) с оценкой порогов обнаружения холода и обнаружения тепла, парадоксальных тепловых ощущений, порогов холодовой и тепловой боли, условной модуляции боли. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Через 6 мес. хронический болевой синдром сформировался у 59% пациентов. Были получены данные об интенсивности, о локализации, степени выраженности нейропатического и дисфункционального компонента боли. При оценке термальных показателей КСТ с по-

Sensory phenotypes of chronic pain in critically ill patients: a prospective observational study

A.P. Spasova^{1,*}, A.V. Mironov², A.M. Dorozhenko²,
O.Yu. Barysheva¹, G.P. Tikhova¹

¹ Republican hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk, Russia
² Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Determining sensory phenotypes that reflect underlying pain mechanisms may be relevant for critically ill patients with chronic pain. **OBJECTIVE:** To evaluate the intensity, localization and sensory phenotypes of chronic pain in critically ill patients. **MATERIALS AND METHODS:** The study included 99 critically ill patients. Inclusion criteria: age 18–75 years, length of stay in the ICU > 3 days, duration of mechanical ventilation > 48 hours, APACHE II score ≥ 7 points, obtaining informed consent. Localization, intensity, and qualitative characteristics of long-term (at least 6 months) pain associated with ICU stay were assessed using the Brief Pain Inventory and the PainDetect Questionnaire, and the severity of anxiety and depression on the HADS scale. Before discharge, all patients underwent thermal quantitative sensory testing (CST) with assessment of cold detection thresholds and warm detection thresholds, paradoxical thermal sensations, cold pain thresholds and heat pain thresholds, conditioned pain modulation. **RESULTS:** After 6 months chronic pain syndrome developed in 59% of patients. Data were obtained on the intensity, localization, and severity of the neuropathic and dysfunctional components of pain. When assessing the thermal parameters of QST, a statistically significant difference in the distribution of values for the thresholds of sensitivity to cold and heat was obtained between the group of patients with chronic pain and the group without pain ($p < 0.0001$). Hierarchical cluster analysis revealed a statistically significant relationship between changes in static and dynamic parameters of thermal sensory testing, the formation of an "irritated" and "deafferent" sensory phenotype depending on the duration of mechanical ventilation, stay

мощью иерархического кластерного анализа выявлены статистически достоверная связь изменений статических и динамических показателей термального сенсорного тестирования, формирование «раздраженного» и «деафферентационного» сенсорного фенотипа в зависимости от длительности ИВЛ, пребывания в отделении интенсивной терапии и оценки по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). **Выводы:** Выявление сенсорных фенотипов позволяет определить пациентов с дисфункцией волокон малого диаметра, нарушением эндогенных механизмов контроля боли, что позволит подобрать индивидуальную программу облегчения боли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боль, критическое состояние, количественное сенсорное тестирование, сенсорный фенотип боли

* *Для корреспонденции:* Спасова Арина Павловна — д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России, Петрозаводск, Россия; e-mail: arina22@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Спасова А.П., Миронов А.В., Дороженко А.М., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Сенсорные фенотипы хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:139–148. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-139-148>

📅 *Поступила:* 21.03.2023

📅 *Принята к печати:* 04.09.2023

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.10.2023

in the ICU and assessment on the SOFA scale. **CONCLUSIONS:** sensory phenotypes make it possible to identify patients with dysfunction of small diameter fibers, impaired endogenous pain control mechanisms, which will allow selecting an individual program to pain relief.

KEYWORDS: pain, critical illness, quantitative sensory testing, sensory pain phenotype

* *For correspondence:* Arina P. Spasova — Dr. Med. Sci., professor Chair of X-Ray diagnostic and X-Ray treatment with course of Critical And Respiratory Medicine of Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; e-mail: arina22@mail.ru

☑ *For citation:* Spasova A.P., Mironov A.V., Dorozhenko A.M., Barysheva O. Yu., Tikhova G.P. Sensory phenotypes of chronic pain in critically ill patients: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2023;4:139–148. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-139-148>

📅 *Received:* 21.03.2023

📅 *Accepted:* 04.09.2023

📅 *Published online:* 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-139-148

Введение

За последние десятилетия наряду с проблемой выживаемости в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1] все большую значимость приобретает вопрос долгосрочного влияния перенесенного критического состояния на качество жизни [2]. Многие пациенты, пережившие критическое состояние, страдают от разнообразных длительных нарушений здоровья, описанных как синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) [3, 4].

Появляется все больше свидетельств увеличения распространенности боли у пациентов этой группы

и значимого влияния болевого синдрома на возможность полноценной реабилитации и, следовательно, на качество жизни [5]. Один из последних систематических обзоров, посвященный хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, оценивает распространенность хронической боли в течение 1 года после выписки из стационара от 14 до 77 % — в зависимости от типа когорты, инструмента, используемого для измерения боли, и момента времени, когда была боль оценена [6].

Главным недостатком исследований, посвященных боли у пациентов, перенесших критическое состояние, является использование опросников, не предназначен-

ных для оценки боли, т. е. информация в основном была получена из подшкал в опросниках, оценивающих качество жизни [7]. Этот факт объясняет отсутствие достоверной информации о клинических характеристиках хронической боли после перенесенного критического состояния (ХБПКС), что не позволяет выделить и оценить значимость ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального компонента болевого синдрома и дать важную информацию о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития боли у этого контингента больных [8].

Одним из возможных методов определения механизмов формирования боли является определение сенсорного фенотипа пациентов на основе их болевых симптомов, сенсорных признаков, статических и динамических показателей количественного сенсорного тестирования (КСТ) [9]. Используя указанный подход, можно выделить сенсорные фенотипы, которые, возможно, отражают лежащие в их основе болевые механизмы [10], что особенно актуально для пациентов со сложными болевыми синдромами и выраженной коморбидностью, например, для пациентов, переживших критическое состояние. Изменению температурных порогов КСТ, оценивающих статическое состояние ноцицептивной системы у пациентов, перенесших критическое состояние, посвящена единственная зарубежная публикация [11]. Практический интерес представляет использование динамического показателя КСТ — условной модуляции боли, который характеризует состояние антиноцицептивной системы пациента и позволяет целенаправленно использовать препараты, способствующие эффективному восстановлению противоболевой системы. Работ с результатами изучения феномена условной модуляции боли (УМБ) у пациентов с хроническим болевым синдромом после критического состояния опубликовано не было.

Цель исследования

Целью исследования является оценка интенсивности, локализации и сенсорных фенотипов хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование было одобрено Комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводском государственном университете (протокол № 31 от 18.12.2014), набор пациентов проходил в период с 2015 по 2018 г.

в отделении анестезиологии и реанимации № 1 ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Критерии включения в исследование: возраст 18–75 лет, минимальная длительность пребывания в ОРИТ > 3 дней, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) > 48 ч, оценка состояния тяжести пациентов на момент поступления по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ≥ 7 баллов, получение информированного согласия. Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения, травматические повреждения головного и спинного мозга, термическая травма, онкологическая патология, кардиохирургические вмешательства, психические расстройства в анамнезе. Перед выпиской пациенты были тестированы с помощью набора опросников боли, а также им было выполнено термальное количественное тестирование. Второй этап исследования был проведен через 6 и 12 мес. Проанализированы катamnестические данные, проведено нейроортопедическое обследование и выполнено повторное тестирование с помощью опросников боли.

Опросники

Оценку локализации, интенсивности боли проводили по краткому болевому опроснику. Для последующего анализа использовали средний балл выраженности боли по числовой рейтинговой шкале. Нейропатический компонент боли оценивался по опроснику PainDetect. Для выявления тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Нейроортопедическое обследование

Оценивали наличие нарушений всех видов чувствительности в ключевых сенсорных точках. Исследование объема активных движений производили последовательно во всех суставах с фиксацией степени болевых ощущений.

Выявление хронического болевого синдрома после перенесенного критического состояния

ХБПКС через 6 мес. после выписки из стационара была определена как клинически значимая «новая боль», которая длилась не менее 3–6 мес. и была связана с пребыванием в ОРИТ. Пациентов просили указать, испытывают ли они какую-либо постоянную боль после выписки из ОРИТ (только новые боли, которых у них не было до их поступления в ОРИТ), и если да, то требовалось описать пораженные части тела наглядно на диаграмме тела — как при заполнении краткого опросника боли и опросника PainDetect.

Клинические данные

Данные анамнеза были собраны из амбулаторной карты пациентов. Были учтены любые хирургические

вмешательства или травмы, которые потенциально могли бы вызвать хроническую боль. Регистрировали продолжительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и длительность госпитализации. Для оценки тяжести критического состояния использовали шкалу APACHE II и максимальный балл по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). В качестве маркера воспаления регистрировали максимальный уровень С-реактивного белка (мг/л).

Количественное сенсорное тестирование

Для проведения термального КСТ использовался нейросенсорный анализатор Thermal Sensory Analyzer-II со стандартным термодом 30 × 9 × 30 мм (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Оценивали пороги обнаружения холода, пороги обнаружения тепла, парадоксальные тепловые ощущения, пороги холодовой боли и пороги тепловой боли. Измерения температурных порогов и боли исследовали в ключевых сенсорных точках L5 на нижней и С6 на верхней конечностях. УМБ оценивали по протоколу, предложенному D. Yarnitsky, 2012 [12].

Статистический анализ

Статистический анализ данных включал расчет параметров центральных тенденций и вариабельности числовых показателей, а также оценку абсолютных и относительных частот в случае показателей категориального и бинарного типов. Тестирование гипотезы о различии средних двух групп проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. В случае статистически значимого отклонения выборочного распределения от нормального для проверки значимости межгруппового различия использовались непараметрические методы. Гипотеза о статистической значимости межгруппового различия частот проверялась с помощью критерия χ^2 . Уровень значимости был принят равным 0,05. Для выделения групп критических пациентов, сходных между собой по профилям исследуемых значений КСТ, а также последующего сравнения этих групп был использован иерархический кластерный анализ (ИКА).

Результаты исследования

В выборку с определением статических и динамических параметров термального КСТ было включено 99 пациентов с хирургической абдоминальной патологией, находившихся в ОРИТ и впоследствии выписанных из стационара. В целом в выборке преобладали женщины, а в возрастной группе от 45 до 59 лет они составляли почти ¾ от числа пациентов.

Далее пациенты были стратифицированы по наличию или отсутствию болевого синдрома через 6 мес. При оценке пациентов через 6 мес. хронический болевой синдром сформировался у 58 (59%) пациентов. Интенсивность боли в общей выборке не зависела от возраста. Однако у женщин интенсивность средней боли оказалась выше, чем у мужчин, что иллюстрирует табл. 1.

Показатели тревоги и депрессии по опроснику HADS через 6 мес. после критического состояния составили $13 \pm 4,8$ балла для тревоги и $12,8 \pm 3,2$ балла для депрессии, что может отражать дисфункциональный компонент боли.

Пациенты чаще всего описывали болевые ощущения по типу «носков», «гольфов» и «перчаток», а также жаловались на боли в суставах, причем была выявлена связь между количеством пораженных суставов и длительностью респираторной поддержки (табл. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, позволяют утверждать, что через 6 мес. после перенесенного критического состояния среди пациентов, отмечавших боль, не было ни одного больного, у кого бы не был поражен хотя бы один плечевой сустав, причем эти суставы поражаются первыми. 75% пациентов с поражением одного плечевого сустава находились на ИВЛ менее 2 нед., тогда как 75% пациентов с поражением двух плечевых суставов — более 2 нед. Поражение тазобедренных суставов начинается через 3 нед. проведения респираторной поддержки.

Нами было выполнено термальное КСТ для оценки порогов обнаружения и боли, а также оценка феномена УМБ.

С помощью процедуры ИКА была изучена структура сенсорных профилей. По величине температурных

Таблица 1. Интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале
Table 1. Pain intensity on a verbal rating scale

Оценка боли, баллы	Возраст, лет			<i>p</i> (ANOVA)	Оценка боли, баллы	Мужчины	Женщины	<i>p</i> (T)
	< 45	< 60	≥ 60					
7–10	6,2	5,7	6,5	0,582	7–10	6,5	5,9	0,122
4–6	4,0	3,5	3,8	0,287	4–6	4,0	3,7	0,050
1–3	1,9	1,5	1,8	0,492	1–3	1,9	1,6	0,826

Таблица 2. Количество и локализация пораженных суставов в зависимости от длительности ИВЛ**Table 2.** The number and localization of the affected joints depending on the duration of mechanical ventilation

Пораженный сустав	Число пораженных суставов через 6 мес.						p
	0		1		2		
	n	ИВЛ, сут МЕ (Q1–Q3)	n	ИВЛ, сут МЕ (Q1–Q3)	n	ИВЛ, сут МЕ (Q1–Q3)	
Плечевой	0	—	23	7,0 (5,0–14,0)	32	28,0 (15,0–47,5)	0,0001
Тазобедренный	9	7,0 (6,0–8,0)	24	12,0 (5,0–18,0)	22	33,0 (27,0–52,0)	0,0002
Коленный	24	8,0 (5,5–14,5)	17	18,0 (12,0–20,0)	14	51,0 (28,0–62,0)	0,0004
Локтевой	34	13,5 (6,0–20,0)	11	32,0 (8,0–35,0)	9	52,1 (45,0–80,0)	0,0245

Данные представлены в виде медианы (МЕ) и диапазона Q1–Q3 (25–75-й процентиля).

параметров КСТ удалось установить 4 кластера порогов обнаружения тепла и холода для дерматомов L5 и С6 у пациентов с ХБПКС. Было обнаружено статистически значимое различие между кластерами для всех температурных порогов обнаружения и болевых порогов (рис. 1).

Нормальные значения термальных порогов обнаружения были только в кластере 1. В кластерах 2 и 4 пороги на тепло и холод были повышены, манифестируя тепловую и холодовую гипоальгезию, и соответствовали типу «деафферентационный ноцицептор». В кластере 3 пороги обнаружения были снижены, соответствуя «раздраженному ноцицептору».

Разделение по порогам КСТ привело к разделению по длительности пребывания на ИВЛ, хотя этот параметр не был задействован в процедуре кластерного анализа. Сравнение длительности пребывания на ИВЛ между кластерами показывает тесную связь между параметрами КСТ и этими показателями у критических пациентов (рис. 2, А). Сопоставляя эти результаты с ранее приведенными результатами по КСТ, можно предположить, что при нахождении на ИВЛ не более 1 нед. параметры КСТ не выходят за пределы нормальных значений. Чем продолжительнее ИВЛ, тем более грубые изменения порогов регистрируются у пациентов. Были получены достоверные различия между пациентами всех 4 кластеров по шкале SOFA, но не по уровню СРБ (рис. 2, Б, В). Из-за значительного разброса оценок по шкале АРАСНЕ II статистически достоверного различия параметров указанного показателя между кластерами в данной выборке не было достигнуто, однако характерные тенденции четко прослеживаются на графиках распределения (рис. 2, Г).

Сравнение сенсорных характеристик боли по PainDetect между кластерами в совокупности с паттернами КСТ позволило проследить динамику формирования фенотипов боли в зависимости от длительности ИВЛ и степени тяжести критического состояния, а так-

же установить ассоциацию профилей боли с соответствующими паттернами КСТ. Так, характеристики спонтанной боли (жжение) и вызванной боли (воздействие температур) были максимально выражены в кластере 3, что свидетельствовало о формировании «раздражительного ноцицептора». При увеличении длительности ИВЛ и степени тяжести критического состояния сенсорный фенотип указывал на деафферентационный ноцицептор. В этих кластерах (2 и 4) более всего были выражены онемение и аллодиния. Сравнение сенсорных фенотипов боли по опроснику PainDetect в зависимости от кластера представлено на рис. 3.

Показатель УМБ изменяется с ростом отклонений в температурных параметрах КСТ, изменяясь тем больше, чем дольше пациент находится на ИВЛ и в ОРИТ, указывая на неэффективную УМБ, вероятнее всего формирующуюся под влиянием длительно существующего критического состояния.

Обсуждение

Хроническая боль все чаще признается проблемой у лиц, переживших критическое состояние [8, 11]. В исследовании P. Vaumbach (2016) [13] 45% пациентов с хроническим болевым синдромом через 6 мес. после выписки сообщили о боли с интенсивностью от умеренной до сильной. В этом исследовании по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту, пациенты ОРИТ (септические и несептические) сообщали о значительно более высоких уровнях средней боли как при выписке из стационара, так и через 6 мес., что подчеркивает более высокую интенсивность боли у переживших критическое состояние, чем у населения в целом. У пациентов с ХБПКС наличие тревоги и депрессии может являться отягощающим фактором, влияющим на формирование боли.

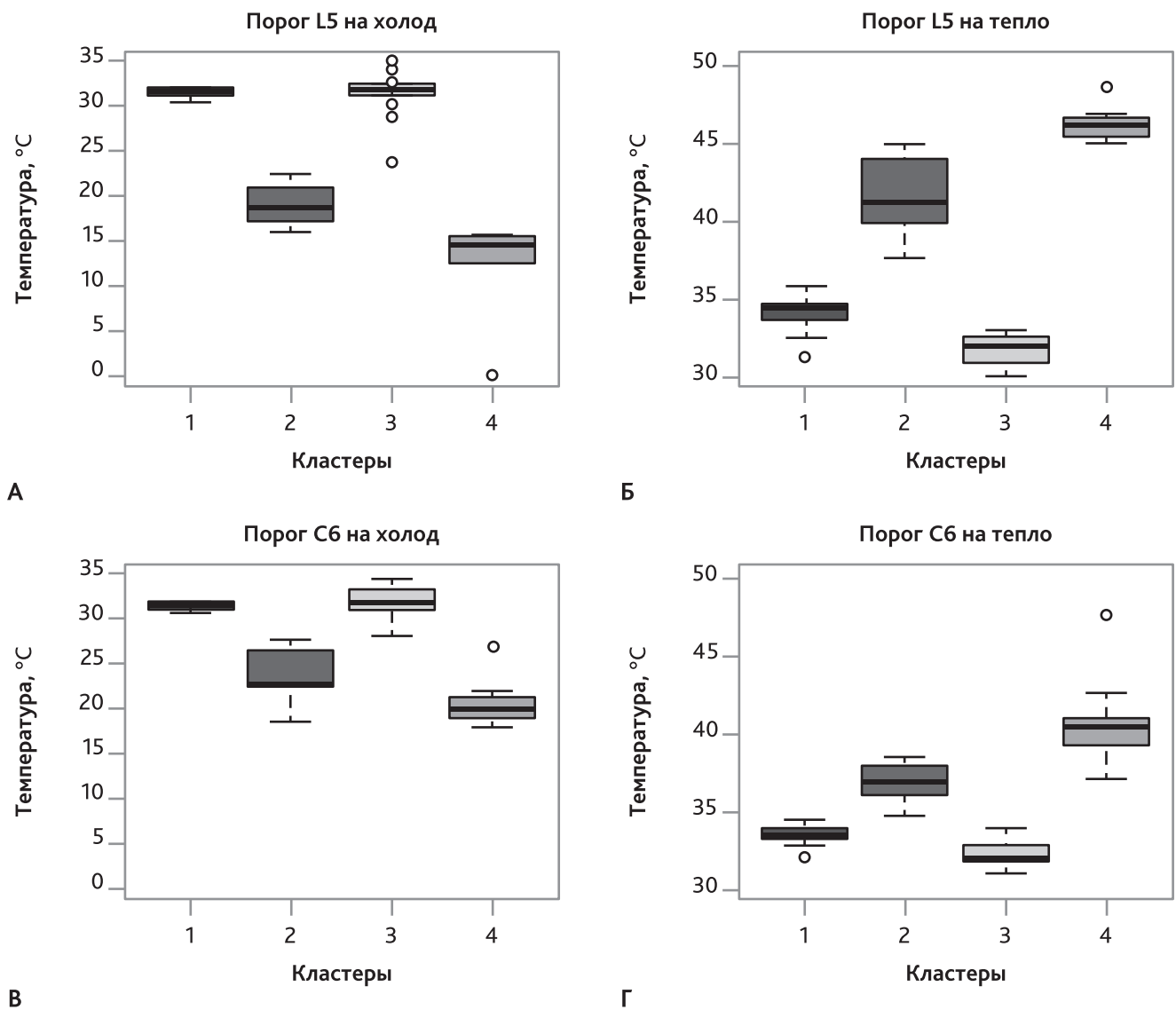


Рис. 1. Сравнение распределений значения порогов обнаружения на холод и тепло

Fig. 1. Comparison of distributions of the value of detection thresholds for cold and heat

Локализация болевых ощущений в конкретных частях тела у пациентов, переживших критическое состояние, изучена в единичных работах. В нашем исследовании оказалась высокой частота поражений суставов, особенно плечевого сустава. Подобные данные были получены в исследовании O. Gustafson [14]. Общая распространенность боли в плече среди выживших в ОРИТ через 3 и 6 мес. составила 45 из 62 (73%) и 41 из 61 (67%) соответственно. Возможные факторы, способствующие возникновению боли в плече, могут включать отсутствие мышечного тонуса, некорректное позиционирование во время ухода, неспособность пациента двигать плечами из-за расположения центрального венозного катетера, диализного катетера и шлангов аппарата ИВЛ. По данным A. Langerud (2018), через год

после выписки из отделения интенсивной терапии наиболее частой локализацией болевого синдрома помимо плечевого сустава были боли в коленных и тазобедренных суставах [15]. В этом исследовании сообщалось о высокой частоте хронической абдоминальной боли, что, возможно, связано с особенностью выборки. Эта группа исследователей также пришла к выводу, что локализация хронической боли не была связана с диагнозом при поступлении в ОРИТ. Таким образом, можно предположить, что локализация боли скорее отражает непосредственное влияние критического состояния как системной патологии, обусловленные им инвазивные процедуры и особенности ухода за пациентами в ОРИТ.

К сожалению, в доступной литературе нам не удалось найти информацию по сенсорным подгруппам

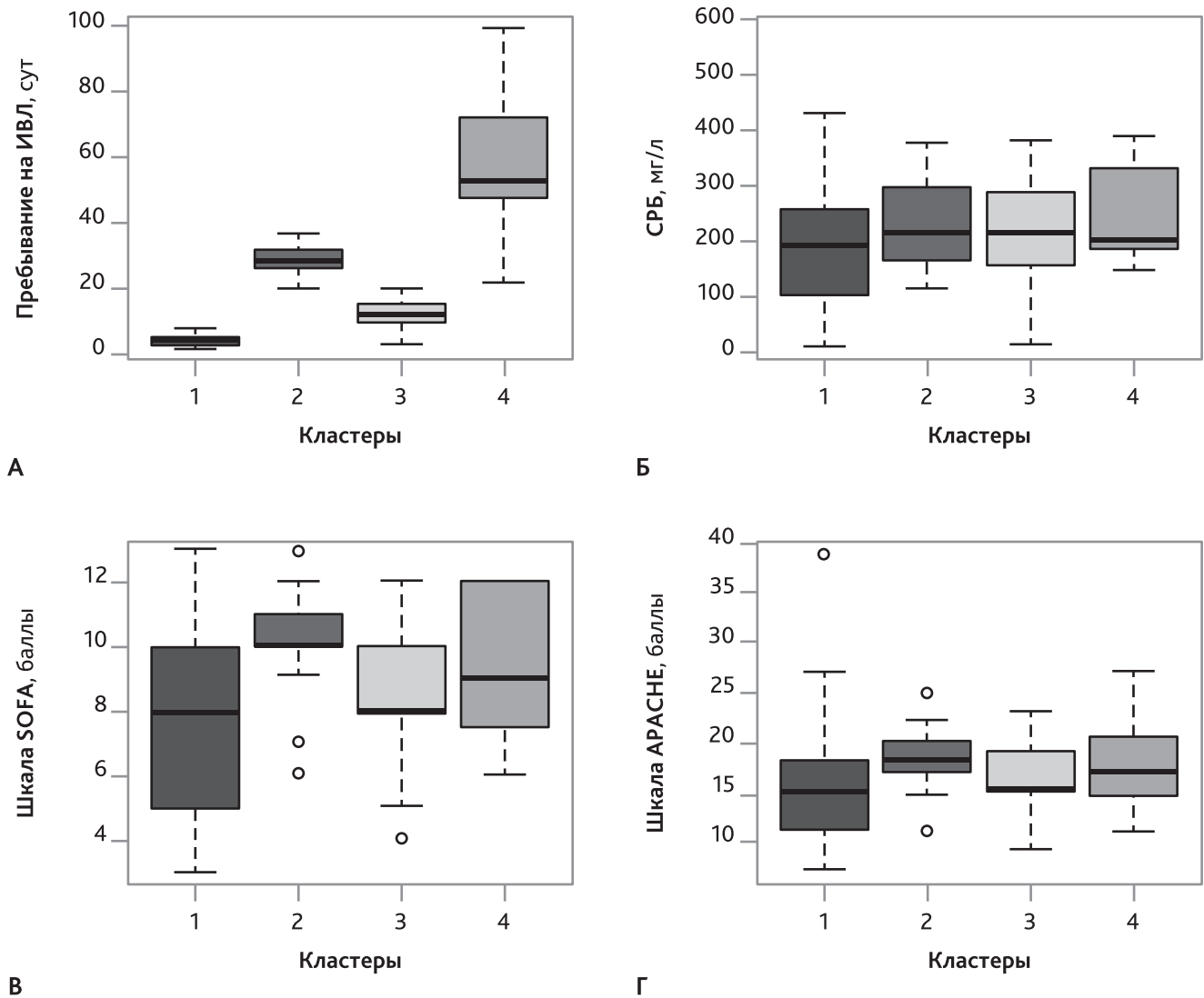


Рис. 2. Сравнение длительности пребывания на ИВЛ, баллов по шкалам APACHE II, SOFA и уровнем С-реактивного белка (СРБ) между пациентами 4 кластеров

Fig. 2. Comparison of the duration of stay on mechanical ventilation, APACHE II, SOFA scores and CRP levels between patients of 4 clusters

качественных характеристик боли по опроснику PainDetect у пациентов с ХБПКС. В нашей работе связанные с болью сенсорные симптомы оценивались непосредственно самими пациентами и использовались для начального фенотипирования на основе указанных сенсорных симптомов. Болевой синдром в изученной выборке пациентов характеризовался наличием спонтанной боли, потерей теплового и механического обнаружения, а также усиленной болевой реакцией на ноцицептивные (гипералгезия) и неноцицептивные (аллодиния) раздражители.

Сенсорные симптомы отчетливо изменялись в зависимости от кластера и, следовательно, от длительности ИВЛ, времени пребывания в ОРИТ и продолжительности госпитализации. Увеличение суммарного балла

по опроснику PainDetect и появление стимулзависимых и стимулнезависимых ощущений отмечалось с увеличением сроков критического состояния. О спонтанных ощущениях, особенно о жжении, сообщалось чаще пациентами кластера 3 и значительно реже пациентами кластеров 2 и 4. В кластере 3, где пациенты провели в критическом состоянии более 2 нед., отчетливо прослеживалось формирование сенсорного фенотипа «раздраженного» ноцицептора. Кластеры отличались в отношении боли, вызванной небольшим давлением, особенно в кластерах 2 и 4, отвечающих профилю «деафферентационный» ноцицептор. Таким образом, четыре отдельных элемента опросника PainDetect были достаточно чувствительными для отражения потери функции мелких или крупных волокон, клинически

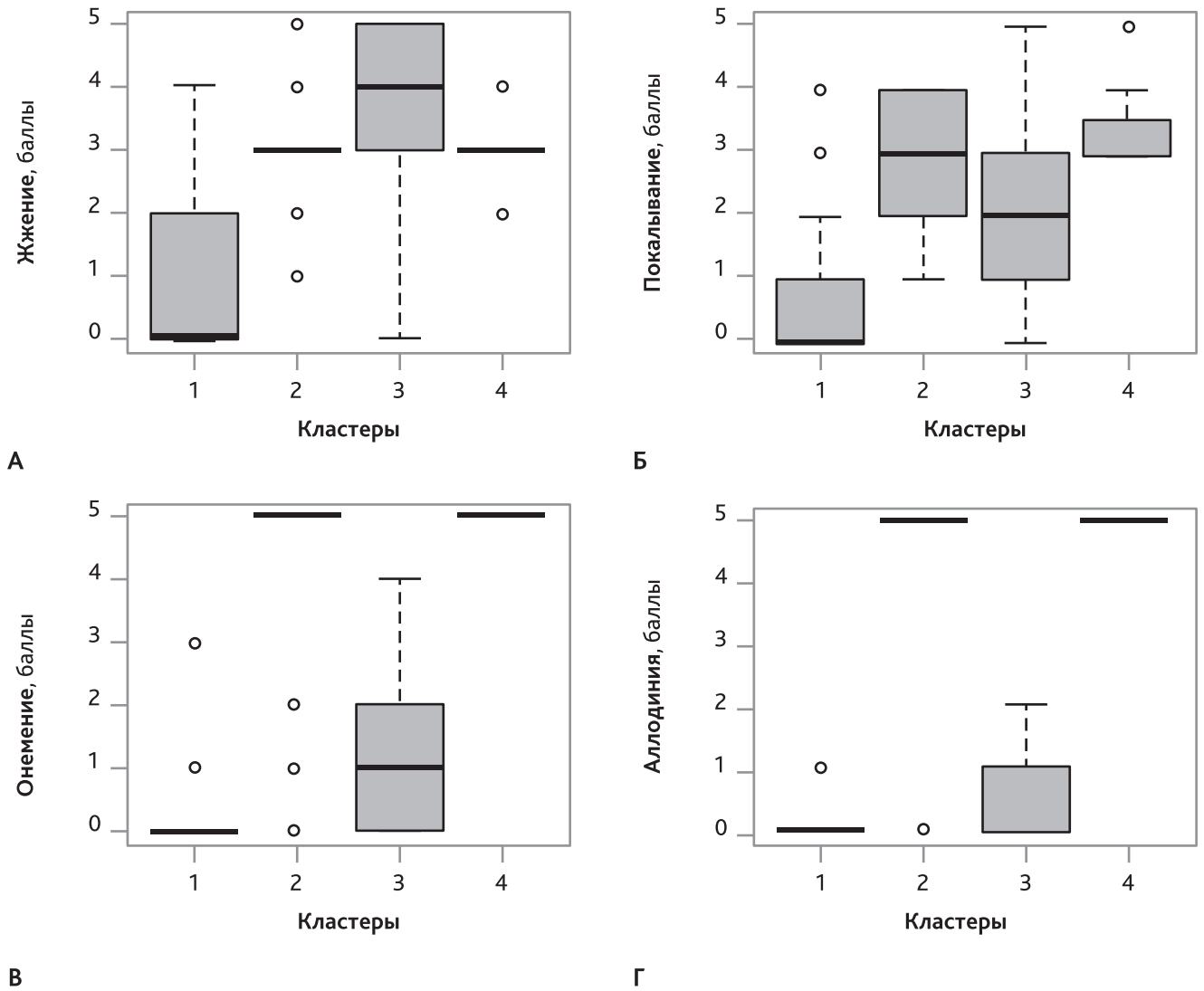


Рис. 3. Сравнение сенсорных характеристик спонтанной и вызванной боли между 4 кластерами

Fig. 3. Comparison of sensory characteristics of spontaneous and evoked pain between 4 clusters

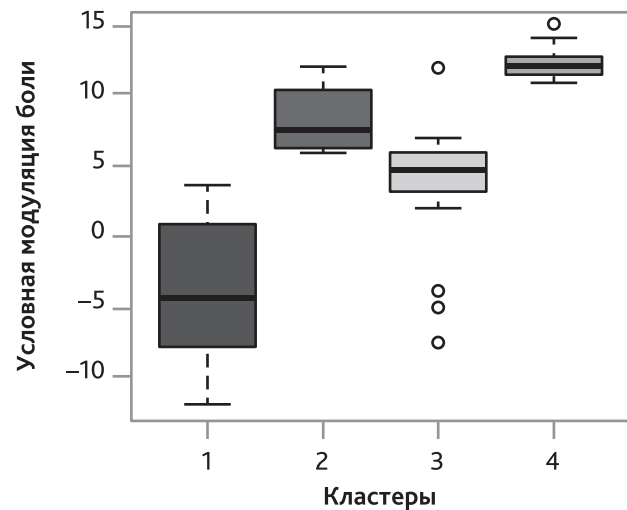


Рис. 4. Сравнение условной модуляции боли по кластерам

Fig. 4. Comparison of conditioned pain modulation by clusters

проявляющейся в онемении, ощущении жжения, боли, вызванной легким прикосновением, холодом или теплом. В целом опросник PainDetect является первой ступенью к составлению сенсорного профиля.

Для уточнения индивидуального сенсорного профиля были использованы статические параметры термального КСТ, включающие определение порога обнаружения и боли, которые обычно используются для понимания базального состояния ноцицептивной системы. В последнее время появились динамические процедуры КСТ, включая временное суммирование и УМБ, что позволяет оценивать механизмы обработки боли в центральной нервной системе.

По преобладающей измененной статической ноцицепторной функции в выборке пациентов, перенесших критическое состояние, было выявлено два типа пациентов: пациенты, которые в основном имеют потерю чувствительности, т. е. демонстрируют деафферентацию ноцицепторов, и пациенты, у которых не наблюдается потеря сенсорной функции, т. е. сохраняются или даже сенсбилизируются ноцицепторы, так называемый раздраженный ноцицептор. Кластер 3 («раздраженный» ноцицептор) характеризовался относительно сохранной сенсорной функцией мелких сенсорных волокон в сочетании с гипералгезией на тепло и холод, указывая на то, что боль может быть связана с сенсбилизацией ноцицепторов. Продолжающаяся гиперактивность у «выживших» ноцицепторов, вероятнее всего, ответственна за продолжающуюся боль и может привести к центральной сенситизации в заднем роге спинного мозга, создавая в дальнейшем условия для хронизации боли [16].

Каждый третий пациент с ХБПКС (кластеры 2 и 4) попал в категорию «деафферентационный» ноцицептор, что указывает на деструкцию почти всех классов волокон. У пациентов с потерей чувствительности повышенная спонтанная активность деафферентационных центральных нейронов и/или реорганизация центральных связей может играть роль в возникновении хронической боли.

В доступной нам литературе встретилась только одна работа, где было выполнено КСТ пациентам, пережившим критическое состояние [17]. Сравнение наших результатов и результатов P. Vaumbach et al. (2018) было затруднено, так как КСТ выполнялось в разные временные промежутки после выписки из ОРИТ: в нашей работе — непосредственно перед выпиской из стационара, а в исследовании P. Vaumbach — через 6 мес. Также в работе немецких коллег не был проведен ИКА, что не позволяет сравнить динамику изменения сенсорного фенотипа в зависимости от длительности ИВЛ и длительности госпитализации в ОРИТ. Но в одном наши выводы похожи: в установлении факта выраженного поражения мелких волокон согласно увеличенным термальным порогам.

Эндогенная система подавления боли привлекает все большее внимание в последнее десятилетие, поскольку ее функция была призвана объяснить расхождения между тяжестью повреждения ткани и степенью боли.

Нарушение УМБ хорошо документировано у пациентов с тяжелой хронической болью по сравнению со здоровыми людьми [18]. Наши данные подтверждают это наблюдение. Более того, чем дольше существует критическое состояние, тем существеннее снижается показатель УМБ.

Таким образом, в формировании сенсорного фенотипа у пациентов с болевым синдромом после перенесенного критического состояния четко прослеживается этапность: в течение первых 2 нед. пребывания в ОРИТ формируется сенсорный фенотип «раздраженного» ноцицептора, при длительности критического состояния более 3–4 нед. сенсорный фенотип соответствует «деафферентационному» ноцицептору. Выделение двух типов изменений ноцицепторной функции определяет выбор препарата для облегчения боли. Учет изменений УМБ при ее сниженной эффективности позволяет персонализировать анальгезию.

Заключение

Оценка сенсорных фенотипов позволяет определить пациентов с дисфункцией волокон малого диаметра, нарушением эндогенных механизмов контроля боли, определить направление изменений, что важно при составлении индивидуальной программы мультидисциплинарного подхода в облегчении боли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и Петрозаводском государственном университете, протокол № 31 от 18.12.2014.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of the Ministry of Healthcare of Republic Karelia and Petrozavodsk State University (reference number: 31-18.12.2014).

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Спасова А.П. — 0000-0002-2797-4740
 Миронов А.В. — 0000-0002-4894-6570
 Дороженко А.М. — 0000-0002-0059-326X

Барышева О.Ю. — 0000-0001-6317-1243
 Тихова Г.П. — 0000-0003-1128-9666

Литература/References

- [1] Zimmerman J.E., Kramer A.A., Knaus W.A. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013; 17(2): 81. DOI: 10.1186/cc12695
- [2] Cuthbertson B.H., Roughton S., Jenkinson D., et al. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2010; 14(1): 6. DOI: 10.1186/cc8848
- [3] Brown S.M., Bose S., Banner-Goodspeed V., et al. Approaches to Addressing Post-Intensive Care Syndrome among Intensive Care Unit Survivors. A Narrative Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16(8): 947–56. DOI: 10.1513/annalsats.201812-913fr
- [4] Леджери К., Децца Л., Олтолини Б. и др. Долгосрочное качество жизни после лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (одноцентровое обсервационное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17(2): 72–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-72-87 [Leggieri C., Dezza L., Oltolini B., et al. Long-term Quality of Life After Intensive Care Unit Admission (a Single-Center Observational Study). *General Reanimatology*. 2021; 17(2): 72–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-72-87 (In Russ)]
- [5] Orwelius L., Fredrikson M., Kristenson M., et al. Health-related quality of life scores after intensive care are almost equal to those of the normal population: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2013; 17(5): 236. DOI: 10.1186/cc13059
- [6] Kemp H.I., Laycock H., Costello A., Brett S.J. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019; 123(2): 372–84. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.025
- [7] Timmers T.K., Verhofstad M.H., Moons K.G., et al. Long-term quality of life after surgical intensive care admission. *Arch Surg*. 2011; 146(4): 412–8. DOI: 10.1001/archsurg.2010.279
- [8] Voiriot G., Oualha M., Pierre A., et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022; 12: 58. DOI: 10.1186/s13613-022-01038-0
- [9] Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. и др. Роль термального количественного сенсорного тестирования в прогнозировании хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 6: 43–51. DOI: 10.17116/anaesthesiology202106143 [Spasova A.P., Barysheva O. Yu., Tikhova G.P., et al. Thermal quantitative sensory testing in prediction of chronic pain in survivors of critical illness. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021; 6: 43–51. DOI: 10.17116/anaesthesiology202106143 (In Russ)]
- [10] Treede R.D., Rief W., Barke A., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019; 160(1): 19–27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384
- [11] Baumbach P., Gotz T., Gunther A., et al. Somatosensory functions in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2017; 45(6): 567–74. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002309
- [12] Yarnitsky D., Granot M., Nahman-Averbuch H., et al. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012; 153(6): 1193–8. DOI: 10.1016/j.pain.2012.02.021
- [13] Baumbach P., Götz T., Günther A., et al. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2016; 44(6): 1129–37. DOI: 10.1097/ccm.0000000000001635
- [14] Gustafson O.D., Rowland M.J., Watkinson P.J., et al. Shoulder impairment following critical illness Gustafson. *Crit Care Med*. 2018; 46(11): 1769–74. DOI: 10.1097/ccm.0000000000003347
- [15] Langerud A.K., Rustøen T., Brunborg C., et al. Prevalence, Location, and Characteristics of Chronic Pain in Intensive Care Survivors. *Pain Management Nursing*. 2018; 19(4): 366–76. DOI: 10.1016/j.pmn.2017.11.005
- [16] Demant D.T., Lund K., Vollert J., et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 2014; 155(11): 2263–73. DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.014
- [17] Baumbach P., Götz T., Günther A., et al. Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain*. 2018; 22(2): 402–13. DOI: 10.1002/ejp.1129
- [18] Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*. 2015; 156(1): 24–31. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58