

## ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ КАК ПОСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

А.П. Спасова , В.В. Мальцев 

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Петрозаводск, Россия

В обзоре анализируется распространенность хронических болевых синдромов у пациентов, перенесших критическое состояние. Обсуждаются особенности процессов ноцицепции и формирования чувства боли, анализируются факторы, способствующие переходу острой боли в хроническую, и возможности их коррекции. Рассматриваются клинические и инструментальные методы полноценной оценки хронического болевого синдрома с учетом его специфики, а также основные принципы терапии.

- **Ключевые слова:** хроническая боль, ПИТ-синдром, критическое состояние

**Для корреспонденции:** Спасова Арина Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Петрозаводск, Россия; e-mail: arina22@mail.ru

**Для цитирования:** Спасова А. П., Мальцев В. В. Хронические болевые синдромы как следствие перенесенного критического состояния: клиническая физиология, диагностика, лечение. Вестник интенсивной терапии. 2017;4:19–28. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-19-28

Поступила: 25.10.2017

## CHRONICAL PAIN SYNDROMES AS A CRITICAL CONDITION CONSEQUENCE: CLINICAL PHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT

A.P. Spasova , V.V. Maltsev 

Medical Institution of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

The review analyzes the prevalence of chronic pain syndromes in patients who have suffered a critical condition. The features of nociception processes and developing a sense of pain, the factors are analyzed to facilitate the transition of acute pain to chronic and possibility of their correction. Clinical and instrumental methods for the full evaluation of chronic pain syndrome, taking into account its specificity, as well as the basic principles of therapy, are considered.

- **Keywords:** chronic pain, Post Intensive Care Syndrome, critical illness

**For correspondence:** Arina P. Spasova — Candidate of Medical Science, Assistant Professor of 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 AP, Maltsev VV. Chronical Pain Syndromes as a Critical Condition Consequence: Clinical Physiology, Diagnosis, Treatment. Intensive Care Herald. 2017;4:19–28. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-19-28

Received: 25.10.2017



Ежегодно в Северной Америке и Западной Европе регистрируется от 216 до 2353 случаев госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОИТ) на 100 000 жителей [1]. За последние 20 лет смертность в ОИТ заметно снизилась [2, 3], но именно показатели смертности или выживаемости в качестве результата лечения доминировали в исследованиях по критической медицине на протяжении последних десятилетий. Развитию долгосрочных осложнений среди пациентов, переживших критическое состояние, внимание не уделялось. Однако в последнее время в связи с увеличением выживаемости больных в ОИТ ре-

зультаты, ориентированные на качество жизни пациента, становятся все более важными [2]. Многие из выживших больных имеют комплексные проблемы, приводящие к долгосрочному снижению качества жизни (HRQoL), связанного со здоровьем [4, 5]. Совокупности этих нарушений дали название ПИТ-синдром [6]. ПИТ-синдром — синдром «После Интенсивной Терапии» (рус.), или PICS — Post Intensive Care Syndrome (англ.), — совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОИТ. Наряду с проблемами психи-

ческого здоровья, такими как депрессия [7], когнитивные расстройства [8, 9] и физические нарушения [10], пациенты страдают от хронической боли. Практически все пациенты испытывают боль в какой-то момент во время пребывания в ОИТ вследствие травмы, хирургического вмешательства, ожогов, злокачественных новообразований или множества процедур, выполняемых с диагностической и/или лечебной целью [11–15]. Даже пациенты в терапевтических ОИТ испытывают существенную боль в покое [16]. Несмотря на повышенное внимание к оценке и облегчению боли, она остается серьезной проблемой для пациентов в ОИТ [17–19], часто идентифицируется ими как ведущая причина стресса и недостатка сна и является самым травмирующим воспоминанием о пребывании в ОИТ [20, 21].

### ***Распространенность хронических болевых синдромов у пациентов, перенесших критическое состояние***

Существует небольшое количество исследований, где целенаправленно изучалась частота хронической боли, связанная с перенесенным критическим состоянием, и данные этих исследований противоречивы. Одним из выводов систематического обзора литературы, посвященного анализу качества жизни после выписки из ОИТ и включавшего 21 исследование с участием 7320 пациентов, явилось то, что распространенность хронической боли у выживших в ОИТ не отличается от нормальной популяции [4], кроме пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [22]. Однако недавние результаты исследований в различных популяциях пациентов ОИТ с более длительным периодом наблюдения соответствуют результатам распространенности хронической боли, наблюдаемой у пациентов с ОРДС. Пациенты, выписанные из смешанных (хирургическо-терапевтических) отделений интенсивной терапии, сообщили о большей частоте болевого синдрома через 12 месяцев после госпитализации по сравнению с 3 месяцами [23]. Среди ожоговых пациентов, госпитализированных в ОИТ, большинство респондентов (79 % пациентов) страдали от умеренной и сильной боли через 1 год после травмы [24]. В исследовании Cuthbertson В.Н. было показано увеличение частоты развития хронической боли через 5 лет по сравнению с 3 месяцами наблюдения за пациентами, перенесшими критическое состояние [25]. В аналогичном исследовании качества жизни, в котором оценивалось 575 пациентов хирургических ОИТ через 6–11 лет (в среднем 8-летний период) после выписки также сообщалось о высокой частоте серьезных последствий критического состояния. Многие пациенты продолжали испытывать постоянные трудности с передвижением (52 %), самообслуживанием (19 %), повседневной активностью (52 %). Боль и дискомфорт продолжали ощущать 57 % пациентов [26]. Группа немецких исследователей обнаружила значительные различия в распространении и интенсивности боли у выживших после тяжелого сепсиса по сравнению с остальным немецким населением, сопоставимым по полу и возрасту [27]. Однако эти результаты не подтвердились в аналогичном исследовании в Нидерландах [28].

Несмотря на методологические проблемы при проведении вышеперечисленных исследований — в основном небольшую выборку пациентов, отсутствие унифицированных (однотипных) оценок боли, высокую смертность среди изучаемых больных в отдаленном периоде — остается главный вывод о том, что хронические болевые синдромы достаточно часто встречаются в популяции пациентов, перенесших критическое состояние, и значительно влияют на качество жизни. Другой вопрос, почему острая боль переходит в состояние хронической боли у одних пациентов и не развивается у других? Какие факторы способствуют переходу боли в хроническую? Существуют ли медикаментозные и немедикаментозные методы, которые могут нивелировать влияние негативных факторов?

### **Особенности формирования болевого ощущения при критическом состоянии (клиническая физиология)**

Можно выделить три составляющих, которые способствуют формированию хронической боли у пациентов в критическом состоянии. Во-первых, это изменение мембранной возбудимости периферических нервных волокон, нейронов дорзального ганглия, синаптической пластичности нейронов заднего рога спинного мозга и снижение контроля нисходящих тормозных антиноцицептивных механизмов в спинном мозге; во-вторых, влияние иммунной системы на процессы ноцицепции; в-третьих, изменение контроля супраспинальных механизмов за активностью (возбудимостью) ноцицептивной системы.

### ***Изменение мембранной возбудимости периферических нервных волокон и нейронов дорзального ганглия***

Воспаление и изменение химического окружения нервного волокна приводит к увеличению возбудимости мембраны периферических ноцицепторов [29]. Активированные ноцицепторы, а также клетки, которые участвуют в воспалительной реакции (тучные клетки, макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные клетки), выделяют нейропептиды (субстанция Р, кальцитонина-ген родственный пептид (КГРП)), нейротрофины, цитокины и другие медиаторы, образующиеся при повреждении мембраны (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены). Эти вещества связываются с рецепторами на периферических ноцицептивных терминалях, вызывая повышение их возбудимости. Высвобождение многочисленных цитокинов, в том числе интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [30], активирует иммунную систему, которая, в свою очередь, может влиять на функцию нейронов и увеличивать их возбудимость. В качестве доказательства этого факта, введение антагониста провоспалительных цитокинов сразу после повреждения периферического нерва или воспаления уменьшает болевой ответ [31, 32]. Установлено, что число макрофагов, присутствующих на месте травмы, напрямую коррелирует

с тяжестью невропатической боли [33, 34]. Интенсивисты могут попытаться уменьшить влияние этих воспалительных медиаторов, используя НПВП, если пациент не имеет противопоказаний к их применению [35]. Повышение активности периферических ноцицептивных нейронов отражается на функции самих их тел, расположенных в дорзальном ганглии [36]. Кроме того, нейроны дорзального ганглия плотно окружены множеством иммунных и иммуноподобных клеток (эндотелиальные клетки, дендритные клетки, глия) [37]. В ответ на воспаление вышеупомянутые клетки дополнительно выделяют провоспалительные цитокины и факторы роста [38], что приводит к высвобождению мощных аллогенов — субстанции P [39] и КГРП [40]. За этим следует деполяризация мембран нейронов дорзального ганглия и увеличение количества разрядов в нейронах, несущих ноцицептивную информацию к структурам спинного мозга [41]. При длительной постоянной или высокочастотной стимуляции ноцицептивных нейронов уже дорзального рога спинного мозга происходит выброс глутамата и разблокировка подтипа рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) на мембране нейронов, которые при обычной кратковременной стимуляции остаются неактивными. При снятии блока с NMDA-рецептора через мембрану постсинаптического нейрона начинается массивный ток ионов кальция ( $Ca_2^+$ ), способствуя транскрипционным изменениям, которые и далее могут поддерживать сенситизацию нейрона [42]. Антиконвульсанты (габепентиноиды и карбамазепин), работающие как блокаторы входящего тока кальция, могут предотвратить это событие [43]. Доказано, что габапентин оказывает избирательное воздействие на ноцицептивный процесс, влияя на центральную сенситизацию нейронов. Аналогично работает кетамин [44], но его эффективность у пациентов в ОИТ требует дальнейшего изучения.

### *Изменение синаптической пластичности*

Изменения, происходящие в синапсах нейронов дорзального рога, вследствие их стимуляции при снятии блока с NMDA-рецепторов, приводят к феномену, подобному долговременной потенциации (long-term potentiation), т. е. усилению синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющемуся на протяжении длительного времени после воздействия. Долговременная потенциация участвует в механизмах синаптической пластичности, обеспечивающих нервную систему возможностью адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Эти изменения в синапсах способствуют формированию центральной сенситизации, т. е. распространению повышенной активности от одних синапсов на другие, что и создает предпосылки для формирования хронической боли [45]. Долговременная потенциация отвечает за основные сенсорные проявления, связанные с центральной сенситизацией. Одним из ее проявлений является аллодиния, когда человек испытывает боль в определенной области при нанесении неболевого (чаще тактильного) раздражения. Вторичная гипералгезия — еще один клинический феномен, обусловленный развитием цен-

тральной сенситизации. Он проявляется увеличением чувствительности к боли в неповрежденных областях, за пределами первичной травмы [46, 47].

### *Снижение контроля нисходящих тормозных антиноцицептивных механизмов в спинном мозге*

Когда ноцицептивный сигнал с периферии достигает спинного мозга, он передается на проекционные нейроны и далее по восходящим путям спинного мозга поступает в головной мозг. В обычном состоянии тормозные интернейроны, взаимодействуя с терминалями первичных ноцицепторов или проекционных нейронов, поддерживают упорядоченную обработку сенсорной информации [48, 49]. Эта функция интернейронов в спинном мозге опосредуется высвобождением тормозных нейротрансмиттеров, таких как  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин. Стойкая ноцицептивная стимуляция, вызванная воспалением и/или невропатией, может негативно влиять на нейротрансмиссию на этом уровне тремя способами: 1) уменьшая количество выделяемых ГАМК и глицина; 2) уменьшая количество рецепторов, с которыми связываются медиаторы; 3) увеличивая скорость удаления нейротрансмиттеров из синаптической щели [50]. Таким образом, нарушение функции интернейронов, вследствие потери ими ингибирующего (тормозного) контроля, и усиленная восходящая ноцицептивная стимуляция могут способствовать каскаду процессов, которые приводят к развитию постоянной хронической боли. Хочется заметить, что опиоиды, взаимодействуя с  $\mu$ -рецепторами спинного мозга, могут помочь интернейронам в поддержании тормозного контроля [51]. В обычных условиях нейроны спинного мозга, а также центральные терминалы первичных афферентных волокон получают дополнительный ингибирующий входной контроль от волокон, идущих из супраспинальных структур, таких как кора, средний мозг и ствол мозга [52–54]. Так, волокна, которые опускаются из структуры среднего мозга, называемой околотоводопроводным серым веществом (ОСВ), активируют серотонинергические нейроны рострально-вентральной медуллярной системы (РВМС) или норадренергические нейроны ретикулярной формации моста. При достижении данными волокнами нисходящих тормозных нейронов спинного мозга они выделяют серотонин и норадреналин, которые препятствуют высвобождению аллогенов из первичных афферентных волокон или напрямую подавляют активацию нейронов спинного мозга, передающих ноцицептивную информацию в головной мозг [55]. Обезболивающее действие трамадола, который является агонистом  $\mu$ -рецепторов и ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, как раз основано на этом механизме [56]. Нефопам, являясь неопиоидным анальгетиком, ингибирующим выброс допамина и норадреналина, блокирует обратный захват серотонина, что предотвращает дальнейшую передачу ноцицептивного сигнала [57].

Следует отметить, что рострально-вентральная медуллярная система также является важной ретрансля-

ционной станцией, снижающей поток ноцицептивной импульсации [58, 59]. Но устойчивый восходящий ноцицептивный вход может нарушить работу нисходящих систем контроля боли рострально-вентральной медуллярной системы путем высвобождения проноцицептивных возбуждающих нейротрансмиттеров. Таким образом, постоянная ноцицептивная импульсация в течение длительного времени может потенциально привести к хронической боли из-за воздействия «сверху вниз» на спинной мозг, облегчая поступление ноцицептивной информации, что является еще одной причиной для как можно более активного лечения боли у пациентов в ОИТ.

### *Влияние иммунной системы на процессы ноцицепции*

Было показано, что глиальные клетки спинного мозга могут усиливать процессы ноцицепции. Исследования на животных моделях воспаления, травмы периферического нерва, повреждения костей, спинного мозга доказали активацию этих клеток в ЦНС [60–62]. Последние данные свидетельствуют о том, что нейроны и клетки глии составляют единое функциональное целое в ЦНС [63]. Провоспалительные цитокины с периферии могут проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать напрямую ноцицептивные нейроны [64]. Более того, информация об иммунной активации на периферии может переноситься через блуждающий и глоссофарингеальный нервы [65, 66]. Эти два нерва передают информацию непосредственно в ядро солитарного тракта и вентромедиальный отдел головного мозга, минуя спинной мозг. Далее эти центральные структуры могут активировать ноцицептивные нейроны ствола мозга, вызывая их гиперальгезию и активируя глиальные клетки. Активация клеток глии приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов в ЦНС, которые связываются с рецепторами на мембране нейронов дорсального рога, увеличивая их возбудимость [67, 68]. Наконец, одна группа активированных глиальных клеток может активировать другую группу глиальных клеток, что усиливает ноцицептивный ответ. Глиальные клетки активируются не только при остром воспалении, но и при повреждении периферического нерва, приводя к развитию нейропатической боли [69]. Кроме того, в одном экспериментальном исследовании было показано, что индуцированное системное воспаление способствует снижению болевого порога у людей [70].

### *Изменение контроля супраспинальных механизмов активности (возбудимости) ноцицептивной системы*

Ноцицептивный сигнал как при остром повреждении, так и при хронических болевых состояниях подвергается значительной обработке на супраспинальном уровне с участием многих структур головного мозга. Ряд ноцицептивных путей проецируется из дорсального рога спинного мозга непосредственно в области головного мозга и лимбической системы. Эти пути напрямую активируют

мозговые структуры, вовлеченные в рудиментарные эмоциональные реакции на боль, активацию вегетативной нервной системы (ВНС), реакцию избегания, двигательные реакции, возбуждение и страх, при минимальном участии сознания [71]. Основным путем, через который ноцицептивная информация передается в головной мозг, это латеральный спиноталамический тракт. Он идет от спинного мозга до таламуса и оттуда достигает частей лимбической системы, таких как миндалина, передняя поясная извилина (ППИ) и островковая кора (ОК), или инсула. Другая часть спиноталамического тракта идет к соматосенсорным ядрам таламуса, передавая ноцицептивную информацию в соматосенсорные (S-1 и S-2) зоны коры. Этот путь связан с оценкой интенсивности и качества болевых ощущений [72]. S-1 зона коры обычно ассоциируется с сенсорно-дискриминационными аспектами боли, такими как интенсивность и локализация боли [71]; зона S-2, вероятно, дополнительно анализирует аффективные/когнитивные аспекты. Проводящие пути и области мозга образуют своеобразный нейроматрикс, структуру, которая участвует во всеобъемлющей обработке ноцицептивной информации, формируя в итоге ощущение боли. Так, нейронные пути от коры S-1/S-2 простираются до задних теменных областей коры и островка, а от островка — до передней поясной извилины, миндалины и гиппокампа. Островок и передняя поясная извилина важны для аффективно-мотивационных и некоторых когнитивных оценок боли, включая внимание, ожидание и оценку [73]. Задние теменные области коры объединяют соматосенсорный вход с другими сенсорными модальностями, а также с участками мозга, ответственными за обучение и память [74].

Полагают, что сенсорные и аффективные характеристики боли являются результатом обработки отдельных невральных процессов, идущих параллельно. То есть области головного мозга, участвующие в соматосенсорной обработке, также важны для обработки аффективных характеристик боли. Если боль сохраняется в течение длительного периода времени, приоритеты реагирования могут измениться [72]. Негативная эмоциональная реакция может усиливать вовлечение префронтальной коры с последующим формированием негативного суждения о своем будущем, страха перед потерей контроля за своими ощущениями [25, 75]. Префронтальная кора играет важную роль в формировании когнитивных функций, таких как планирование, принятие решений, ожидание, вознаграждение, целенаправленное поведение [76]. Она получает большой поток информации от лимбических структур, имея возможность управлять ими [77]. В соответствии с этими наблюдениями, префронтальная кора — область мозга, где чаще всего регистрируется наиболее высокая активность нейрональных процессов у пациентов с хронической болью [78]. В настоящее время считается, что в норме префронтальная кора и сеть других взаимосвязанных нервных структур оказывают тормозящее влияние на активацию подкорковых структур, связанную со стимуляцией вегетативной нервной системы и избеганием травмирующей ситуации [79]. Например, когда ноцицептивный

сигнал поступает в подкорковые структуры, префронтальная кора снижает свой тормозный контроль, позволяя активизироваться симпатической системе и примитивным реакциям избегания. Эти вегетативные и поведенческие реакции (мимика, двигательная активность) при наблюдении за пациентом могут помочь клиницистам в ОИТ диагностировать болевой синдром [80, 81]. В случае чрезмерной активации тормозного механизма в префронтальной коре и в других взаимосвязанных нейрональных структурах, активированных в контексте стойкой боли, нарушается взаимодействие в этой саморегулирующейся системе, и она дает сбой, облегчая формирование хронической боли. Отражением этих нейрофизиологических процессов является формирование вегетативной дисфункции, аффективных расстройств у людей [82]. В самом деле, иногда у пациентов с хронической болью в клинике доминируют аффективные расстройства (депрессия, тревога, фобия) и болевое поведение, не имеющее очевидного адаптивного характера [83, 84]. Таким образом, эффективное лечение острой боли у пациентов в ОИТ может помочь предотвратить развитие аффективных расстройств, которые часто сопровождают хроническую боль.

### Факторы риска хронизации боли

Среди факторов риска развития хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, обсуждаются возраст, наличие тяжелого сепсиса, длительность ИВЛ и пребывания в ОИТ, степень повреждений, наличие хронической боли до развития критического состояния.

Dowdy D.W. et al. в своем систематическом обзоре не нашли существенных различий между пациентами с хронической болью и без нее при сравнении по полу, диагнозу, наличию травмы или оценки по APACHE II [4]. Важным фактором риска хронической боли при однофакторном анализе в этой работе оказался тяжелый сепсис. Это согласуется с исследованием Zimmer [27], в котором пациенты, пережившие тяжелый сепсис, также сообщали о значительно большей интенсивности боли. Возможное объяснение заключается в том, что пациентам с тяжелым сепсисом часто требуются высокие дозы инотропных препаратов для стабилизации гемодинамики, что является противопоказанием к ранней мобилизации и реабилитации и увеличивает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Однако в работе Timmers T.K. [26] продолжительность пребывания в ОИТ и количество дней на искусственной вентиляции не были значимыми факторами риска хронической боли после выписки из отделения интенсивной терапии, что согласуется с результатами многофакторного анализа, выполненного в этом же исследовании.

Возраст считается еще одним фактором риска хронической боли у пациентов, выписанных из отделения интенсивной терапии. Более молодой возраст был зарегистрирован как фактор риска в исследованиях хронической боли после операции, однако эти данные нуждаются

в дальнейшем подтверждении [85]. Возможно, с увеличением возраста происходит уменьшение активности периферических ноцицепторов [85]. С другой стороны, в отличие от исследований хронической послеоперационной боли, возраст может быть фактором риска хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, из-за обычных физиологических процессов старения, влияющих на костно-мышечную систему, вследствие увеличения количества сопутствующих заболеваний и более высоких показателей фармакологической нагрузки в связи с увеличением количества сопутствующей патологии. В этом исследовании не было получено данных, подтверждающих, что наличие ранее существующих хронических болевых состояний до поступления в ОИТ является фактором риска развития хронической боли после выписки из отделения интенсивной терапии.

Резюмируя имеющуюся информацию, можно сделать вывод о том, что факторы риска развития хронических болевых синдромов после перенесенного критического состояния недостаточно научно обоснованы и заслуживают дальнейших хорошо продуманных исследований. Наличие сепсиса, кажется, играет второстепенную роль в развитии хронической боли [86]. Хроническая послеоперационная боль может быть моделью для выявления факторов риска развития хронической боли после выписки из отделения интенсивной терапии [87]. Хорошо известно, что интенсивность и продолжительность острой боли после операции являются значимыми для ее развития [88]. Точно так же недостаточное облегчение боли во время пребывания в ОИТ может быть фактором риска сохранения боли после выписки. Пациенты, опрошенные через 3–16 месяцев после выписки из ОИТ, у которых сформировался хронический болевой синдром, указали на ощущение боли большей интенсивности во время пребывания в ОИТ, чем пациенты без хронической боли [26].

### *Болезненные процедуры как источник дополнительной ноцицептивной импульсации*

Пациенты в ОИТ подвергаются воздействию многих потенциальных источников боли. В 2014 году было опубликовано крупнейшее многонациональное исследование, в котором оценивалась распространенность, интенсивность и факторы риска развития выраженной боли при выполнении 12 процедур у взрослых пациентов в ОИТ. Данные были получены от 3851 пациента, которым было выполнено 4812 процедур в 192 отделениях интенсивной терапии в 28 странах [89].

Интенсивность боли по вербально-рейтинговой шкале от 0 до 10 значительно увеличилась по сравнению с фоновой базовой болью во время выполнения всех процедур ( $p < 0,001$ ). Установка плеврального дренажа, удаление любых раневых дренажей, установка артериальной линии были тремя наиболее болезненными процедурами, при этом медианы баллов боли составили 5 (3–7), 4,5 (2–7) и 4 (2–6) балла соответственно. При многофактор-

ном анализе факторами риска, независимо связанными с большей интенсивностью боли при выполнении манипуляции, являлись конкретная процедура, введение опиоидного анальгетика, интенсивность боли до процедуры.

Боль во время манипуляции не была значимо связана с возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями, тревогой или наличием хронической боли до поступления в ОИТ. В исследовании подчеркивалось, что большинство выполняемых процедур являются плановыми, т. е. существует возможность обеспечить анальгезию, тем самым снижая интенсивность боли [89].

### *Длительная иммобилизация*

Лечение в отделении интенсивной терапии в большинстве случаев предполагает длительный постельный режим (bedrest, BR). Показано, что при длительном BR уже в первые дни постельного режима изменяются многие электрофизиологические и сократительные свойства скелетных мышц [90]. При этом следует учитывать, что при критическом состоянии помимо самого BR на человека действует патология, которая послужила причиной госпитализации в ОИТ, а также агрессивные методы лечения, усугубляющие повреждение нейромышечной системы. Одним из следствий длительного постельного режима и резкого снижения двигательной активности вследствие формирования полинейромиопатии критических состояний является атрофия мышц и формирование контрактур в суставах. По данным Clavet H., во время выписки из ОИТ по меньшей мере 1 контрактура была зарегистрирована у 61 (39 %) из 155 пациентов. У 52 (34 %) пациентов развились контрактуры, нарушающие функции суставов, которые сохранялись у 23 % выписанных больных на протяжении более чем 3 месяцев. Все это значимо для формирования хронического болевого синдрома, значительно ограничивающего функциональную активность и качество жизни [91].

### **Диагностика хронического болевого синдрома**

Оценка количественных и качественных характеристик боли выполняется с помощью стандартизированных и валидизированных шкал и опросников: ВАШ (визуально-аналоговая шкала) или шкалы вербальных оценок, опросника McGill, опросников DN 4 и LANSS, Pain Detect (все они валидизированы в РФ) для выявления нейропатического компонента боли. Для определения влияния боли на качество жизни хорошо себя зарекомендовал краткий опросник боли. Для выявления тревоги и депрессии используют опросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), который предназначен для скринингового выявления признаков тревоги и депрессии. Данные анамнеза, объективного нейроортопедического исследования, результаты инструментальных методов исследования (электронейромиография, КСТ) позволяют выделить у пациента основные патофизиологические

механизмы хронического болевого синдрома: соматический, нейропатический, дисфункциональный или их сочетание.

Особенностью локализации боли являются частые жалобы, указывающие на поражение суставов, особенно плечевых. В исследовании Vadcok L. сообщалось, что более 20 % пациентов испытывали боль в плече, по крайней мере, через 6 месяцев после выписки из отделения интенсивной терапии. Этот показатель выше, чем у сопоставимой по возрасту группы населения, составляющий 15 % в исследовании, проведенном в Нидерландах в 2011 году, и 11,7 % в британском исследовании, которое было выполнено в 2002 году [92, 93]. В обзоре распространенности хронической боли в Европе и Израиле хроническая боль в плече была зарегистрирована у 9 % населения [92–94]. В исследовании, проведенном в Англии в 2012 году, у 80 % пациентов, выписавшихся из ОИТ, была выявлена дисфункция плечевого сустава спустя год после выписки [95]. Возможным фактором, способствующим формированию боли в плече, может быть нежелание пациента или невозможность перемещения плечевого пояса из-за наличия центрального венозного или диализного катетера, положения магистралей аппарата ИВЛ. Другой возможной причиной боли в плече является снижение или отсутствие мышечного тонуса во время критического состояния. Хорошо известно, что плечевой сустав при отсутствии мышечного тонуса становится неустойчивым и легче подвергается травматизации [96]. Одной из причин, способствующих травматизации, является перекачивание пациента при перестилании, при котором плечевой сустав становится очень уязвимым.

Devine H. et. al. изучали состояние костно-мышечной системы (наличие боли, мышечной слабости, снижение амплитуды активных и пассивных движений в суставах, нарушений чувствительности) у 48 пациентов, перенесших критическое состояние, находящихся в реабилитационном центре. 28 % пациентов сообщили о боли в нижних конечностях, 25 % жаловались на боли в плече. Снижение амплитуды движений в суставах было зарегистрировано у 40 % обследуемых. У 23 % выявлены выраженные нарушения чувствительности нижних конечностей. Двустороннее поражение отмечалось у 84 % [97].

### *Количественное сенсорное тестирование*

Изменения в соматосенсорной функции нервной системы после перенесенного критического состояния могут сыграть решающую роль в развитии хронических нейропатических болевых состояний [98, 99]. С внедрением количественного сенсорного тестирования, являющегося единственным неинвазивным методом, оценивающим функции мелких нервных волокон (А-дельта-волокна и немиелинированные С-волокна), стало ясно, что именно их поражение связано с формированием тяжелого нейропатического болевого синдрома. На их поражение указывает значительное аномальное изменение температурных порогов. Как правило, тепловые пороги коррелируют с внутриэпидермальной плотностью нервных волокон

(IENFD), полученной биопсией кожи в качестве стандартного диагностического инструмента для невропатии малого волокна [100]. В недавних исследованиях по данным биопсии кожи у пациентов, перенесших критическое состояние, была обнаружена выраженная патология мелких волокон [99, 100].

Группа исследователей под руководством Battle подтвердила наличие связи между нарушением функции волокон мелкого диаметра по данным КСТ, болью и замедленным восстановлением физической активности. По их данным, выполнение КСТ на ранней стадии после выписки из ОИТ может иметь дополнительную прогностическую ценность для идентификации пациентов с высоким риском формирования тяжелого хронического болевого синдрома. Именно эта группа пациентов может получить наибольшую пользу от рано начатых реабилитационных мероприятий, предотвращая развитие хронической боли. Их данные согласуются с исследованием пациентов с полинейропатией [101], аномальными результатами КСТ и биопсией кожи, которые были связаны с более высоким уровнем формирования хронических болевых синдромов и снижением качества жизни. Как правило, хроническая боль, физическая активность и качество жизни взаимосвязаны [102].

### Лечение хронических болевых синдромов у пациентов, перенесших критическое состояние

В связи с разнообразием механизмов возникновения боли лечение каждого пациента необходимо проводить с учетом патологии, явившейся причиной боли, а также клинико-физиологических особенностей самого болевого синдрома. Следует принимать во внимание множество факторов, таких как общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний (патологии сердца, системы дыхания, печени и почек и т. д.), безуспешность/успешность предшествующей терапии, а также доступность медикаментов. При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены такие факторы, как его переносимость и возможность развития серьезных побочных эффектов. Параллельно с медикаментозными методами используется большой арсенал немедикаментозных средств облегчения боли, как физических, так и психологических. Лечение любой хронической боли — длительный процесс, который требует мультидисциплинарного подхода [102]. С учетом актуальности проблемы в Великобритании в 2009 году были созданы рекомендации по реабилитации пациентов, перенесших критическое состояние, где облегчению боли уделяется первостепенное внимание. Существует множество исследований, где подтверждена эффективность такого подхода [103, 104].

### Заключение

Считается, что хроническая боль у пациентов, перенесших критическое состояние, развивается в результате повреждения соматосенсорной системы, которое значительно усугубляется под влиянием системного воспалительного ответа. Клиницистам все чаще приходится сталкиваться с такими пациентами и прилагать значительное количество усилий для обеспечения достойного качества жизни, которое в значительной степени может нарушать сформировавшийся хронический болевой синдром. Знание и своевременное устранение причин и факторов риска развития хронической боли во время пребывания в ОИТ является важной частью лечения пациента в критическом состоянии. Тщательная оценка интенсивности боли и осознанное применение анальгетиков, своевременное использование ранних методов реабилитации могут способствовать профилактике формирования хронической боли. Метод количественного сенсорного тестирования представляется перспективной методикой, позволяющей выявлять пациентов с высоким риском развития стойкого болевого синдрома. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку и оценку эффективности мультидисциплинарных программ преодоления боли, а также долгосрочных физических нарушений у пациентов, выписавшихся из ОИТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Спасова А.П. — научное руководство, обработка материала, написание статьи; Мальцев В.В. — написание статьи, редактирование статьи.

#### ORCID авторов

Спасова А.П. — 0000-0002-2797-4740

Мальцев В.В. — 0000-0002-5978-1804

### Литература/References

1. Wunsch H., Angus D.C., Harrison D.A. et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 2787–2793, e1. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186aec8.
2. 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: R81. doi: 10.1186/cc12695.
3. Brinkman S., Bakhshi-Raiez F., Abu-Hanna A. et al. Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: Literature review and Dutch cohort study. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 1237–1251. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca4f9.
4. Dowdy D.W., Eid M.P., Sedrakyan A. et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 611–620. doi: 10/1007/s00134-005-2592-6.
5. Rosendahl J., Brunkhorst F.M., Jaenichen D. et al. Physical and mental health in patients and spouses after intensive care of severe sepsis: A dyadic perspective on long-term sequelae testing the Actor-Partner Interdependence Model. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 69–75. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826766b0.
6. Needham D.M., Davidson J., Cohen H. et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report

- from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.* 2012; 40: 502–509. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
7. *Davydow D.S., Katon W.J., Zatzick D.F.* Psychiatric morbidity and functional impairments in survivors of burns, traumatic injuries, and ICU stays for other critical illnesses: A review of the literature. *Int. Rev. Psychiatry.* 2009; 21: 531–538. doi: 10.3109/09540260903343877.
  8. *Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M. et al.* Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010; 304: 1787–1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
  9. *Wolters A.E., Slooter A.J., van der Kooi A.W. et al.* Cognitive impairment after intensive care unit admission: A systematic review. *Int. Care Med.* 2013; 39: 376–386. doi: 10.1007/s00134-012-2784-9.
  10. *Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. et al.* Canadian Critical Care Trials Group: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802.
  11. *Erstad B.L., Puntillo K., Gilbert H.C., Grap M.J., Li D., Medina J. et al.* Pain management principles in the critically ill. *Chest.* 2009; 135: 1075–1086. doi: 10.1378/chest.08-2264.
  12. *Stanik-Hutt J.A., Soeken K.L., Belcher A.E. et al.* Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am. J. Crit. Care.* 2001; 10: 252–259.
  13. *Nelson J.E., Meier D.E., Oei E.J., Niernan D.M., Senzel R.S. et al.* Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 277–282. doi: 10.1097/00003246-200102000-00010.
  14. *Овечкин А.М.* Хронический послеоперационный болевой синдром — подводный камень современной хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10(1): 5–18. [Ovechkin A.M. Chronic postoperative pain syndrome — “a pitfall” of modern surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli.* 2016; 10(1): 5–18. (in Russ)]. doi: 10.18821/19936508-2016-10-1-5-18.
  15. *Овечкин А.М., Политов М.Е., Панов Н.В.* Острый и хронический болевой синдром у пациентов, перенесших тотальное протезирование суставов нижних конечностей. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62(3): 224–230. [Ovechkin A.M., Politov M.E., Panov N.V. Acute and chronic pain syndrome after total hip and knee replacement. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2017, 62(3): 224–230. (in Russ)]. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-224-230.
  16. *Chanques G., Sebbane M., Barbotte E., Viel E., Eledjam J.J., Jaber S.* A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2007; 107: 858–860. doi: 10.1097/01.anes.0000287211.98642.51.
  17. *Gelinas C., Fillion L., Puntillo K.A., Viens C., Fortier M.* Validation of the critical care pain observation tool in adult patients. *Am. J. Crit. Care.* 2006; 15: 420–427.
  18. *Payen J.F., Bru O., Bosson J.L., Lagrasta A., Novel E., Deschaux I. et al.* Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 2258–2263. doi: 10.1097/00003246-200112000-00004.
  19. *Gelinas C.* Management of pain in cardiac surgery ICU patients: Have we improved over time? *Intensive Crit. Care Nurs.* 2007; 23: 298–303. doi: 10.1016/j.iccn.2007.03.002.
  20. *Jones J., Hoggart B., Wither J. et al.* What the patients say: a study of reactions to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1979; 5: 89–92.
  21. *Schelling G., Richter M., Roozendaal B. et al.* Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1971–1980. doi: 10.1097/01.CCM.0000069512.10544.40.
  22. *Dowdy D.W., Eid M.P., Dennison C.R., Mendez-Tellez P.A., Herridge M.S. et al.* Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1115–1124. doi: 10.1007/s00134-006-0217-3.
  23. *Der Schaaf M., Beelen A., Dongelmans D., Vroom M., Nollet F.* Poor functional recovery after critical illness. A longitudinal study. *J. Rehab. Med.* 2009; 41: 1041–1048. doi: 10.2340/16501977-0443.
  24. *Pavoni V., Gianesello L., Paparella L., Buoninsegni L.T., Barboni E.* Outcome predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2010; 18: 24–32. doi: 10.1186/1757-7241-18-24.
  25. *Cuthbertson B.H., Roughton S., Jenkinson D., MacLennan G., Vale L.* Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit. Care.* 2010; 14: R6. doi: 10.1186/cc8848.
  26. *Timmers T.K., Verhofstad M.H., Moons K.H. et al.* Long-term quality of life after surgical intensive care admission. *Arch. Surg.* 2011; 146: 412–418. doi: 10.1001/archsurg.2010.279.
  27. *Zimmer A., Rothaug J., Mescha S., Reinhard K., Meissner W., Marx G.* Chronic pain after surviving sepsis. *Crit. Care.* 2006; 10(Suppl 1): P421. doi: 10.1186/cc4768.
  28. *Jose G.M. H., Spronk P.E., van Stel H.F., Schrijvers G.J.P., Rommes J.H., Jan Bakker J.* The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge: a long-term follow-up study. *Chest.* 2008; 133: 377–385. doi: 10.1378/chest.07-1217.
  29. *McMahon S.B., Bennett D.L.H., Bevan S.* Inflammatory mediators and modulators of pain. In *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* Eds.: S.B McMahon, M. Koltzenburg. Philadelphia: Elsevier, 2008: 49–72.
  30. *Ritner H.L., Machelska H., Stein C.* Immune system pain and analgesia. In *Science of Pain.* Eds.: A.I. Bausbaum, M. Bushnell. Oxford, England: Academic Press, 2009: 407–427. doi: 10.1186/2110-5820-2-36.
  31. *Lindenlaub T., Teuteberg P., Hartung T., Sommer C.* Effects of neutralizing antibodies to TNF-alpha on pain-related behavior and nerve regeneration in mice with chronic constriction injury. *Brain Res.* 2000; 866: 15–22. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02190-9.
  32. *Twining C.M., Sloane E.M., Milligan E.D., Chacur M., Martin D. et al.* Peri-sciatic proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, and complement induce mirror-image neuropathic pain in rats. *Pain.* 2004; 110: 299–309. doi: 10.1016/j.pain.2004.04.008.
  33. *Cui J.G., Holmin S., Mathiesen T., Meyerson B.A., Linderoth B.* Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain.* 2000; 88: 239–248. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00331-6.
  34. *Liu T., van Rooijen N., Tracey D.J.* Depletion of macrophages reduces axonal degeneration and hyperalgesia following nerve injury. *Pain.* 2000; 86: 25–32. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00306-1.
  35. *Hynninen M.S., Cheng D.C., Hossain I., Carroll J., Aumbhagavan S.S., Yue R. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can. J. Anaesth.* 2000; 47: 1182–1187. doi: 10.1007/BF03019866.
  36. *Woolf C.J.* Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011; 152(3 Suppl): S2–S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.
  37. *Watkins L.R., Maier S.F.* Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 981–1011. doi: 10.1152/physrev.00011.2002.
  38. *Hu P., McLachlan E.M.* Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience.* 2002; 112: 23–38. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00065-9.
  39. *Morioka N., Inoue A., Hanada T., Kumagai K., Takeda K., Ikoma K. et al.* Nitric oxide synergistically potentiates interleukin-1 beta-induced increase of cyclooxygenase-2 mRNA levels, resulting in the facilitation of substance P release from primary afferent neurons: involvement of cGMP independent mechanisms. *Neuropharmacology.* 2002; 43: 868–876. doi: 10.1016/S0028-3908(02)00143-0.
  40. *Hou L., Li W., Wang X.* Mechanism of interleukin-1 beta-induced calcitonin gene-related peptide production from dorsal



- root ganglion neurons of neonatal rats. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73: 188–197. doi: 10.1002/jnr.10651.
41. *Latremoliere A., Woolf C.J.* Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain.* 2009; 10: 895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
  42. *Pandey C.K., Bose N., Garg G., Singh N., Baronia A., Agarwal A. et al.* Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 1719–1723. doi: 10.1097/00000539-200212000-00046.
  43. *Pandey C.K., Raza M., Tripathi M., Navkar D.V., Kumar A., Singh U.K.* The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 220–225. doi: 10.1213/01.ANE.0000152186.89020.36.
  44. *Joly V., Richebe R., Guignard B., Fletcher D., Maurette P., Sessler D.I. et al.* Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005; 103: 147–155. doi: 10.1097/00000542-200507000-00022.
  45. *Goshgarian H.* Anatomy and function of the spinal cord. In: *Spinal Cord Medicine: Principles and Practice.* Eds.: W.L. Vernon, D.D. Cardenas, N.C. Cutter, F.S. Frost, M.C. Hammond, L.B. Lindblom, I. Perkasch, R. Waters, R.M. Woolsey. New York: Demos Medical Publishing, 2003: 15–35.
  46. *Sandkuhler J.* Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 707–758. doi: 10.1152/physrev.00025.2008.
  47. *Lee J.W., Siegel S.M., Oaklander A.L.* Effects of distal nerve injuries on dorsal-horn neurons and glia: Relationships between lesion size and mechanical hyperalgesia. *Neuroscience.* 2009; 158: 904–914. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.010.
  48. *Millan M.J.* Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 2002; 66: 355–474. doi: 10.1016/S0301-0082(02)00009-6.
  49. *Neumann S., Doubell T.P., Leslie T., Woolf C.J.* Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 1996; 384: 360–364. doi: 10.1038/384360a0.
  50. *Cherubini E., Conti F.* Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 155–162. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01724-0.
  51. *Luo C., Seeburg P.H., Sprengel R., Kuner R.* Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain.* 2008; 140: 358–367. doi: 10.1016/j.pain.2008.09.008.
  52. *Porreca F., Ossipov M.H., Gebhart G.F.* Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 319–325. doi: 10.1016/S0166-2236(02)02157-4.
  53. *Urban M.O., Gebhart G.F.* Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1999; 96: 7687–7692. doi: 10.1073/pnas.96.14.7687.
  54. *Watkins L.R., Maier S.F.* Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1999; 96: 7710–7713. doi: 10.1073/pnas.96.14.7710.
  55. *Marcuzzi A., Wrigley P.J., Dean C.M., Adams R., Hush J.M.* The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain.* 2017; 158: 1217–1223. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000901.
  56. *Mattia C., Savoia G., Paoletti F., Piazza O., Albanese D., Amantea B. et al.* SIAARTI recommendations for analgesia in intensive care unit. *Minerva Anestesiol.* 2006; 72: 769–805.
  57. *Chanques G., Sebbane M., Constantin J.M., Ramillon N., Jung B., Cisse M., Lefrant J.Y., Jader S.* Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106: 336–343. doi: 10.1093/bja/aeq375.
  58. *Fields H.L., Heinricher M.M.* Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1985; 308: 361–374. doi: 10.1098/rstb.1985.0037.
  59. *Porreca F., Burgess S.E., Gardell L.R., Vanderah T.W., Malan T.P.Jr., Ossipov M.H. et al.* Inhibition of neuropathic pain by selective ablation of brainstem medullary cells expressing the mu-opioid receptor. *J. Neurosci.* 2001; 21: 5281–5288.
  60. *Milligan E.D., Twining C., Chacur M., Biedenkapp J., O'Connor K., Poole S. et al.* Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J. Neurosci.* 2003; 23: 1026–1040.
  61. *Watkins L.R., Wiertelak E.P., Furness L.E., Maier S.F.* Illness-induced hyperalgesia is mediated by spinal neuropeptides and excitatory amino acids. *Brain. Res.* 1994; 664: 17–24. doi: 10.1016/0006-8993(94)91948-8.
  62. *Watkins L.R., Maier S.F.* Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003; 2: 973–985. doi: 10.1038/nrd1251.
  63. *Ren K., Dubner R.* Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21: 570–579. doi: 10.1097/ACO.0b013e32830eddbf.
  64. *Quan N., Herkenham M.* Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol. Histopathol.* 2002; 17: 273–288.
  65. *Romeo H.E., Tio D.L., Rahman S.U., Chiappelli F., Taylor A.N.* The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: Relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J. Neuroimmunol.* 2001; 115: 91–100. doi: 10.1016/S0165-5728(01)00270-3.
  66. *Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E.* Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 1995; 57: 1011–1026. doi: 10.1016/0024-3205(95)02047-M.
  67. *Constandil L., Hernandez A., Pelissier T., Arriagada O., Espinoza K., Burgos H. et al.* Effect of interleukin-1beta on spinal cord nociceptive transmission of normal and monoarthritic rats after disruption of glial function. *Arthritis. Res. Ther.* 2009; 11: R105. doi: 10.1186/ar2756.
  68. *Reeve A.J., Patel S., Fox A., Walker K., Urban L.* Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur. J. Pain (London, Engl.).* 2000; 4: 247–257. doi: 10.1053/eujp.2000.0177.
  69. *Watkins L.R., Martin D., Ulrich P., Tracey K.J., Maier S.F.* Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain.* 1997; 71: 225–235. doi: 10.1016/S0304-3959(97)03369-1.
  70. *de Goeij M., van Eijk L.T., Vanelderden P. et al.* Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo. *PLoS One.* 2013; 8: e84159. doi.org/10.1371/journal.pone.0084159.
  71. *Price D.D.* Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science (New York).* 2000; 288: 1769–1772.
  72. *Craig A.D.* Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 500–505. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00090-4.
  73. *Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain (London, Engl.).* 2005; 9: 463–484. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
  74. *Zhang L., Zhang Y., Zhao Z.Q.* Anterior cingulate cortex contributes to the descending facilitatory modulation of pain via dorsal reticular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 1141–1148. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04302.x.
  75. *Jacodic H.K., Jakodic K., Podbregar M.* Long-term outcome and quality of life of patients treated in a surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit. Care.* 2006; 10: R134. doi: 10.1186/cc5047.
  76. *Tanji J., Hoshi E.* Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001; 11: 164–170. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00192-6.

77. Daw N.D., O'Doherty J.P., Dayan P., Seymour B., Dolan R.J. Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*. 2006; 441: 876–879. doi: 10.1038/nature04766.
78. Apkarian A.V. Pain perception in relation to emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2008; 18: 464–468. doi: 10.1016/j.conb.2008.09.012.
79. Brasschot J.F., Gerin W., Thayer J.F. The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. *J. Psychosom. Res.* 2006; 60: 113–124. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.06.074.
80. Siffleet J., Young J., Nikolett S., Shaw T. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J. Clin. Nurs.* 2007; 16: 2142–2148. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01840.x.
81. Young J., Siffleet J., Nikolett S., Shaw T. Use of a behavioural pain scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit. Care. Nurs.* 2006; 22: 32–39. doi: 10.1016/j.iccn.2005.04.004.
82. Neugebauer V., Li W., Bird G.C., Han J.S. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist.* 2004; 10: 221–234. doi: 10.1177/1073858403261077.
83. Zhuo M. A synaptic model for pain: long-term potentiation in the anterior cingulate cortex. *Mol. Cells.* 2007; 23: 259–271.
84. Izard C.E. Emotion theory and research: highlights, unanswered questions, and emerging issues. *Annual Rev. Psychol.* 2009; 60: 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163539.
85. Bruce J., Quinlan J. Chronic post-surgical pain. *Br. J. Pain.* 2011; 5: 23–29. doi: 10.1177/204946371100500306.
86. Baumbach P., Gotz T., Gunther A., Weiss T., Meissner W. Prevalence and characteristics of chronic intensive care-related pain: the role of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care. Med.* 2016; 44: 1129–1137. doi: 10.1097/CCM.0000000000001635.
87. Puntillo K., Naidu R. Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: two clinical conundra. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016; 22: 506–512. doi: 10.1097/MCC.0000000000000343.
88. Fletcher D., Stamer U.M., Pogatzki-Zahn E., Zaslansky R., Tanase N.V. et al.; euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic post-surgical pain in Europe: an observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32: 725–734. doi: 10.1097/EJA.0000000000000319.
89. Puntillo K.A., Max A., Timsit J.F. et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain(R) study. *Am. J. Respir Crit. Care. Med.* 2014; 189: 39–47. doi: 10.1164/rccm.201306-1174OC.
90. Salanova M., Gelfi C., Moriggi M., Vasso M., Viganò A., Minfra L. et al. Disuse deterioration of human skeletal muscle challenged by resistive exercise superimposed with vibration: evidence from structural and proteomic analysis. *FASEB J.* 2014; 28(11): 4748–4763. doi: 10.1096/fj.14-252825.
91. Clavet H., Hébert P.C., Fergusson D., Doucette S., Trudel G. Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ.* 2008; 178(6): 691–697. doi: 10.1503/cmaj.071056.
92. Bekkering G.E., Bala M.M., Reid K., Kellen E., Harker J., Riemsma R., Huygen F.J., Kleijnen J. Epidemiology of chronic pain and its treatment in the Netherlands. *Neth. J. Med.* 2011; 69: 141–153.
93. Badcock L.J., Lewis M., Hay E.M., McCarney R., Croft P.R. Chronic shoulder pain in the community: a syndrome of disability or distress? *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 128–131. doi: 10.1136/ard.61.2.128.
94. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur. J. Pain.* 2006; 10: 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
95. Gustafson O. The incidence of shoulder dysfunction in ICU survivors [Abstract]. doi: 10.1186/cc12746.
96. Labriola J.E., Lee T.Q., Debski R.E., McMahon P.J. Stability and instability of the glenohumeral joint: the role of shoulder muscles. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2005; 14: 32–38. doi: 10.1016/j.jse.2004.09.014.
97. Devine H., MacTavish P., McPeake J., Quasim T., Kinsella J., Daniel M. Musculoskeletal problems in intensive care unit (ICU) patients post-discharge. *Critical. Care.* 2016; 20(Suppl 2): P414.
98. Latronico N., Filosto M., Fagoni N. et al. Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One.* 2013; 8: e75696. doi: 10.1371/journal.pone.0075696.
99. Skorna M., Kopacik R., Vlckova E. et al. Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 28–33. doi: 10.1002/mus.24489.
100. Backonja M.M., Attal N., Baron R. et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* 2013; 154: 1807–1819. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.047.
101. Lin M.T., Lee L.J., Chao C.C. et al. Quality of life in polyneuropathy: Association with biomarkers of small fiber impairment. *Health Qual Life Outcomes.* 2015; 13: 169. doi: 10.1186/s12955-015-0363-9.
102. Royal College of Physicians, British Geriatrics Society and British Pain Society. The assessment of pain in older people: national guidelines: concise guidance to good practice series. № 8. London: RCP, 2007.
103. Connolly B., Salisbury L., O'Neill B. et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 6: CD008632. doi: 10.1002/14651858.CD008632.pub2.
104. National Institute for Clinical Excellence: CG83: Critical Illness Rehabilitation: Guideline. 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12137/58250/58250.pdf>.