

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**СПАСОВА АРИНА ПАВЛОВНА**

**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
И ОНКОЛОГИИ**

3.1.12 – анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Корячкин Виктор Анатольевич,

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Дмитрий Олегович

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ .....	7
 ГЛАВА 1. ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	
1.1 Эпидемиологические аспекты хронической боли .....	19
1.2. Современная терминология и классификация хронической боли.....	21
1.3. Организационные вопросы лечения хронической боли .....	24
1.4. Факторы риска развития хронической боли .....	27
1.5. Оценка боли у пациентов в критическом состоянии .....	31
1.5.1. Оценка боли у пациентов без сознания с использованием шкал.....	31
1.5.2. Инструментальные методы оценки боли .....	33
1.5.2.1. Индекс анальгезии-ноцицепции.....	33
1.5.2.2. Методы самооценки интенсивности и качественных характеристик боли.....	33
1.5.2.3. Количественное сенсорное тестирование .....	36
1.6. Интерференционная электромиография в оценке мышечной активности.....	40
1.7. Синдром последствий интенсивной терапии.....	41
1.8. Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе.....	43
1.9. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и боль.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	53
2.1. Эпидемиологические аспекты противоболевой службы .....	53
2.2. Клиническая характеристика больных .....	54
2.3. Критерии включения и исключения .....	56
2.4. Оценка артериального давления и частоты сердечных сокращений .....	56
2.5. Длительность нахождения пациента в стационаре .....	57
2.6. Оценка болевого синдрома .....	57

2.6.1. Цифровая рейтинговая шкала.....	57
2.6.2. Индекс анальгезии-ноцицепции .....	57
2.6.3. Шкала оценки боли у пациентов в критическом состоянии .....	58
2.7. Оценка болевого синдрома, связанного с патологическим состоянием .....	58
2.7.1. Оценка болевого синдрома, связанного с критическим состоянием пациента .....	58
2.7.2. Оценка болевого синдрома, связанного с онкологической патологией.....	59
2.7.3. Оценка болевого синдрома у пациентов на программном гемодиализе .....	60
2.8. Другие методы оценки боли .....	61
2.9. Инструментальные методы исследования.....	61
2.9.1. Интерференционная электронейромиография.....	61
2.9.2. Количественное сенсорное тестирование .....	62
2.10. Методы биохимического исследования крови .....	64
2.11. Методы генотипирования .....	65
2.12. Статистическая обработка.....	66
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДИВШИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ .....	68
3.1. Индекс анальгезии-ноцицепции .....	68
3.2. Анализ переживаний пациентов после перевода из ОРИТ .....	71
3.3. Значение шкалы СРОТ в ОРИТ .....	73
3.4. Влияние реализации шкалы СРОТ на потребление анальгетиков .....	76
3.5. Изменения в скелетных мышцах конечностей у пациентов после длительного пребывания в ОРИТ .....	79
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ.....	90
4.1. Распространенность хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние .....	92
4.2. Интенсивность боли.....	94

4.3. Локализация боли.....	97
4.4. Тревога и депрессия.....	103
4.5. Прогнозирование риска развития хронической боли у пациентов перенесших критическое состояние.....	104
ГЛАВА 5. ТЕРМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СЕНСОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ.....	114
5.1. Оценка термального количественного сенсорного тестирования .....	114
5.2. Прогнозирование риска развития боли по данным термального количественного сенсорного тестирования .....	130
ГЛАВА 6. ДИАЛИЗНАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И СИНДРОМ КРАМПИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ .....	143
6.1. Факторы риска развития болевого синдрома на программном гемодиализе.....	143
6.2. Паратгормон и маркеры костного обмена у пациентов на программном гемодиализе .....	152
6.3. Термальное количественное сенсорное тестирование у пациентов на программном гемодиализе .....	159
6.4. Синдром крампи у пациентов с терминальной стадией ХБП во время гемодиализа .....	165
ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛ- ТРАНСФЕРАЗЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАЛЬГЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ .....	179
7.1. Генотипирование онкологических пациентов .....	179
7.1.1. Оценка острой послеоперационной боли в зависимости от генотипа.....	183
7.1.2. Интраоперационная потребность в фентаниле и генотипы .....	185
7.1.3. Суточная послеоперационная потребность в морфине и гаплотипы .....	186

7.2. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на эффективность анальгезии у онкологических пациентов.....	191
7.2.1. Влияние генотипов на компоненты боли .....	191
7.2.2. Зависимость уровня тревоги от генотипа.....	201
7.2.3. Влияние ранговых индексов боли на состояние тревоги .....	201
7.2.4. Влияние гаплотипов на компоненты боли .....	203
7.2.5. Потребность в морфине для купирования болевого синдрома.....	208
7.3. Связь между полиморфизмом гена катехол-о-метилтрансферазы и болевым синдромом у пациенток, страдающих раком молочной железы .....	213
7.3.1. Влияние полиморфизмов гена <i>COMT</i> на интенсивность послеоперационной боли и потребление наркотических анальгетиков .....	215
7.3.2. Влияние полиморфизмов гена <i>COMT</i> на формирование хронического болевого синдрома.....	217
7.3.3. Влияние полиморфизмов гена <i>COMT</i> на статические и динамические показатели термального количественного сенсорного тестирования .....	223
ГЛАВА 8. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ .....	228
8.1. Организация лечения хронического онкологического болевого синдрома.....	228
8.1.1. Эпидемиологические аспекты хронического онкологического болевого синдрома .....	228
8.1.2. Организация противоболевой помощи онкологическим больным.....	229
8.1.3. Маршрутизация пациентов с онкологическим болевым синдромом.....	231
8.1.4. Регистр пациентов с онкологическим болевым синдромом .....	235
8.1.5. «Дневник боли» пациента с онкологическим болевым синдромом.....	238
8.2. Организация противоболевой помощи больным с неонкологическими хроническими болевыми синдромами.....	240

8.2.1. Маршрутизация пациентов с неонкологическим болевым синдромом.....	241
8.2.2. Регистр пациентов с хроническим неонкологическим болевым синдромом.....	246
8.2.3. «Дневник боли» пациента с неонкологическим болевым синдромом.....	249
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	254
ВЫВОДЫ .....	263
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	266
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	267
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	268
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	273
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	313

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В XXI веке болевые синдромы приобрели характер «тихой эпидемии» [223], что явилось неизбежным следствием успехов медицины, предотвращающей смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний за счет возможности протезирования жизненно важных функций, удлиняющих среднюю продолжительность жизни, однако не решающих проблему боли. Хронические болевые синдромы чаще, чем сами вызывающие их заболевания, являются причиной инвалидности, утраты работоспособности и снижения качества жизни [121]. Следовательно, решение проблемы боли приобретает крайне важное социальное и экономическое значение.

В 1961 году Джоном Боника была создана первая клиника по лечению боли в Сиэтле [53]. В настоящее время в большинстве стран Западной Европы, в США, Японии и Австралии уже много лет существует специализированная служба оказания помощи пациентам с болью, которая доказала свою эффективность, востребованность и важное социальное значение. Многочисленные исследования доказали, что комплексный мультидисциплинарный подход считается «золотым стандартом» при облегчении боли у пациентов с болевыми синдромами различной этиологии [80].

Десятилетние крупномасштабные систематические исследования терапии боли показали, что стратегия, основанная на лечении причинного заболевания, не имеет никакой пользы для пациентов, поскольку менее 50% пациентов получают достаточное облегчение боли с помощью препаратов первой линии [23]. Эти исследования подняли вопрос об иной стратегии выбора лечения, в которой боль анализируется и лечится согласно основным патофизиологическим механизмам, что может улучшить результаты терапии боли [157]. 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). Используя указанный подход, можно выделить сенсорные фенотипы, которые, возможно, отражают лежащие в их основе болевые механизмы [318]. Такой подход особенно актуален для пациентов со сложными болевыми синдромами и выраженной коморбидностью, например, для пациентов, переживших критическое состояние. Один из последних систематических обзоров, посвященный хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, оценивает распространенность хронической боли в течение 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 [85].

Пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на хроническом программном гемодиализе, можно рассматривать как людей с хроническим критическим состоянием, получающим пожизненно замещение жизненно важной функции. Клиническая практика показывает, что пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, чаще страдают от различного вида боли, однако достоверной информации о частоте, причинах, особенностях течения и лечения болевого синдрома у данной категории пациентов очень мало. Распространённость и интенсивность боли у пациентов с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП) выше, чем у населения в целом и сопоставимо с другими хроническими тяжелыми заболеваниями, такими как рак, диабет и развёрнутая стадия СПИД. Так, S. Davidson et al. (2021) в своем систематическом обзоре обнаружили, что распространённость острой и хронической боли у данной группы пациентов может составлять до 82% и 92% соответственно, что согласуется с предыдущими исследованиями [329].

В механизмах формирования болевого ощущения не последняя роль отводится генетическим факторам, так как генетический фон влияет на распространенность, интенсивность симптомов патологического состояния, эффективность и побочное действие анальгетиков. Понимание роли генетики является первым и наиболее важным шагом к объяснению различий в пороге боли



и толерантности, а также в восприимчивости к хронической боли, помимо объяснения межличностных вариаций анальгезии и неблагоприятных результатов [245]. Хотя было доказано, что генетическое тестирование гаплотипов *COMT* позволяет прогнозировать уровень восприятия боли, это не часто используемый инструмент в клинической практике. Тем не менее, генетическое тестирование восприятия боли потенциально может помочь в принятии клинических решений для достижения лучшего результата у пациентов, страдающих различными болевыми состояниями [332]. В отечественной литературе опубликованы единичные исследования, посвященные генетике боли [7, 13].

Таким образом, современные теоретические представления о сенсорных фенотипах боли, появление новых неинвазивных нейрофизиологических методик, оценка роли генетических факторов, дают возможность применить персонифицированный подход к пациентам, страдающим хроническим болевым синдромом.

### **Степень разработанности темы**

Организация помощи пациентам, страдающим болевыми синдромами в Российской Федерации, осложняется отсутствием документации, регламентирующей её создание. Значительные трудности в определении потребности такой помощи обусловлено отсутствием эпидемиологических данных, что связано не только с недостаточной представленностью болевых синдромов в МКБ-10, но и с отсутствием статистических форм учёта болевых синдромов в стандартных статистических формах, принятых в Российской Федерации. Тем не менее, необходимость помощи пациентам с болевыми синдромами требует поиска приемлемой модели организации противоболевой помощи в рамках существующих нормативных документов и модели здравоохранения [4; 15].

Исследований распространенности хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, и у пациентов на программном гемодиализе, в России не проводилось, как и не изучалось влияние различных факторов риска,

способствующих формированию хронической боли у этой категории больных. В единичных зарубежных публикациях [306] отражены изменения температурных порогов КСТ у пациентов, перенесших критическое состояние. Попыток использовать эту методику в прогнозировании развития хронической боли у этой категории пациентов проведено не было. Практический интерес представляет использование динамического показателя КСТ – условной модуляции боли или диффузного ингибирующего контроля, который характеризует состояние антиноцицептивной системы пациента и позволяет целенаправленно использовать препараты, способствующие эффективному восстановлению противоболевой системы. В доступной литературе исследований по этой проблеме нам не встретилось. У пациентов на хроническом программном гемодиализе изучение термальных порогов КСТ и условной модуляции боли не изучалось вообще.

Ген *COMT* содержит полиморфные локусы, однонуклеотидные замены в которых вносят вклад в межиндивидуальные различия болевой чувствительности, хронизацию боли и реакцию на анальгетики. Отечественных данных по оценке влияния нескольких полиморфизмов гена *COMT* у пациентов с болевыми синдромами нет.

Вышеуказанные проблемы свидетельствуют о значимости, важности и целесообразности исследований по оптимизации диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии и у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, что и определило цели и задачи настоящей работы.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность диагностики болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии и у онкологических больных путем использования электрофизиологических, генетических методов, разработки и внедрения организационных решений.

### **Задачи исследования**

1. Выявить наличие болевого синдрома и эмоциональных переживаний у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии и после перевода в профильное отделение.
2. Оценить клиническую значимость шкалы диагностики боли у пациентов в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких.
3. Выявить изменения в скелетных мышцах конечностей у пациентов при длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием во время госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии.
4. Оценить значимость термального количественного сенсорного тестирования в выявлении факторов риска и прогнозировании хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние.
5. Установить связь между длительностью искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии и поражением крупных суставов у пациентов, находившихся в критическом состоянии.
6. Определить факторы риска, влияющие на развитие и тяжесть диализной полиневропатии и возникновение синдрома крампи у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек во время диализа.
7. Определить влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных.
8. Разработать комплекс мероприятий, направленный на совершенствование лечения хронического болевого синдрома в Республике Карелия.

### **Научная новизна исследования**

Научно доказано, что использование шкалы диагностики боли у пациента в критическом состоянии (CROT) позволяет диагностировать болевой синдром у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся

на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Впервые установлено, что параметры температурного количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, имеют прогностическую ценность как предикторы развития хронической боли. Впервые определены сенсорные фенотипы и факторы риска их формирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Научно обосновано, что проведение длительной ИВЛ сопряжено с поражением крупных суставов конечностей. Впервые установлено, что развитию диализной полиневропатии способствуют гиперплазия паращитовидных желез и междиализная прибавка массы тела. Впервые научно обосновано и доказано, что комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной ЭМГ, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют верифицировать полинейромиопатию у пациентов, перенесших критическое состояние. Научно доказано, что полиморфизмы гена *COMT* позволяет прогнозировать степень интенсивности и риск формирования хронической боли на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией. Впервые в России разработан и научно обоснован комплекс мероприятий, направленный на совершенствование лечения хронической боли, включающий создание регистра пациентов с хронической болью, двухуровневую систему маршрутизации, выездную бригаду для оказания помощи на дому.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования в значительной степени уточняют и дополняют сведения о факторах риска, стадийности формирования, сенсорных фенотипов и клинических проявлениях хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние. Выделены сенсорные фенотипы интенсивного болевого синдрома и их связь с минерально-костными нарушениями у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе. Доказано влияние мутации в экзоне rs4680 гена катехоламин-трансферазы на ноцицептивный,

нейропатический и дисфункциональный механизмы формирования как острой, так и хронической боли у онкологических больных.

Создание регистров пациентов с неонкологической и онкологической болью позволяет осуществлять учет и динамическое наблюдение за пациентами. Подразделения по лечению боли в многопрофильном стационаре позволяют улучшить результаты противоболевой терапии и повысить качество жизни пациентов. Установлено, что тревожность и болевой синдром являются наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время и после пребывания в ОРИТ. При использовании шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии увеличивается частота выявления боли и, в среднем в 2,5 раза, применение наркотических анальгетиков. При длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием, у пациентов развивается полинейромиопатия, клинически проявляющаяся слабостью мышц и контрактурами суставов. Наиболее значимыми прогностическими факторами риска развития хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, являются наличие боли до госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ и длительность ИВЛ, а также уровень С-реактивного белка, наличие плеврального дренажа, тревога и депрессия. Использование статического и динамического термального количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, позволяет, при помощи разработанных формул, прогнозировать риск развития хронической боли. Установлено, что факторами риска синдрома крампи во время гемодиализа являются стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальной гипотонии во время диализа, гиперфосфатемия. Зависимость частоты синдрома крампи от пола пациента, плазменных уровней кальция и паратгормона отсутствует. Установлено, что полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли, а также на показатели статического и динамического сенсорного тестирования.

## **Методология и методы исследования**

При проведении исследования и написании текста диссертации основой явилось последовательное применение методов научного познания с использованием принципов доказательной медицины. Сбор и обработка данных, полученных в ходе исследования, проводились в соответствии с разработанным автором дизайном исследования. В исследовании использовались лабораторные, клинические, инструментальные и статистические методы. Объект исследования – пациенты, страдающие болью, предмет исследования – методики диагностики боли.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование индекса анальгезии-ноцицепции и шкалы оценки боли у пациентов без сознания в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких, позволяет объективизировать болевой синдром. Тревожность и болевой синдром – наиболее часто встречающиеся симптомы, беспокоящие пациентов во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2. Изменения в ноцицептивной системе, выявленные при статическом и динамическом термальном количественном сенсорном тестировании у пациентов, перенесших критическое состояние, позволяют при помощи разработанных формул прогнозировать вероятность развития хронической боли. Наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких и пребывания в ОРИТ, уровень С-реактивного белка и наличие плеврального дренажа являются факторами риска развития хронической боли.

3. Полинейромиопатия и болевой синдром развиваются при пребывании пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии более двух недель. Поражение крупных суставов конечностей у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии напрямую сопряжено с длительностью искусственной вентиляции легких.

4. Стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония во время диализа, гиперфосфатемия являются факторами риска синдрома крампи. Возраст, пол, стаж

гемодиализа, гиперфосфатемия, уровень фактора роста фибробластов 23 являются факторами риска диализной полинейропатии.

5. Наличие гаплотипов гена *COMT* несущих мутантные аллели в экзоне rs4680, интроне rs740603, промоторе rs2097603, влияет на потребление наркотических анальгетиков в периоперационном периоде. На сенсорные и аффективные характеристики хронической боли, выраженность нейропатического компонента боли и параметры температурного сенсорного тестирования значимо влияет мутантный аллель rs4680 гена *COMT*.

6. Разработанный в Республике Карелия комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации и оказания противоболевой помощи, способствует улучшению качества терапии хронической боли.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением научной литературы, достаточным количеством клинических наблюдений, репрезентативностью выборки, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и методик обработки полученных цифровых данных.

Лабораторные методы исследования проводились совместно со специалистами лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова». Генотипирование выполнено в лаборатории генетики ИБ КарНЦ РАН на научном оборудовании Центра коллективного пользования Института биологии – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Контроль качества результатов генетических и лабораторных исследований проводился с использованием внутренних контрольных материалов, предусмотренных тест-системами.

Статистический анализ данных включает методы описательной статистики – 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 Т-критерия Стьюдента. В случае статистически значимого отклонения выборочного распределения от нормального для проверки значимости межгруппового различия использовались непараметрические методы (Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса). Гипотеза о статистической значимости межгруппового различия частот проверялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости был принят равным 0,05. Для обработки результатов термального количественного сенсорного тестирования групп использовался один из методов машинного обучения «без учителя», а именно иерархический кластерный анализ методом WARD.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2013), VII-ом съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 2013), Международной конференции «Боль в Балтии» (Таллинн, Эстония, 2013), XXVII-ой научно-практической конференции хирургов Республики Карелия «Малоинвазивные технологии в хирургии» (Петрозаводск, 2014), XII-ой и XIII-ой Всероссийских конференциях «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2015, 2016), XXI-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы» (Казань, 2015), IV-ой Всероссийской научно-практической конференция «Паллиативная медицинская помощь в Российской Федерации» (Петрозаводск, 2016), XV-ом и XIX-ом съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва (2016, 2021), Международном Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2016), IX-ом Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург 2018), XXV-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Казань,



2019), Северо-Западной научно-практической конференции «Медицинский институт ПетрГУ опорного университета России: институт, устремленный в будущее» (Петрозаводск, 2019), III-ем съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестёр-анестезистов и IX-ом Балтийском Форуме «Актуальные проблемы современной медицины» (Санкт-Петербург, 2019), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2020).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Практическое использование результатов исследования**

Материалы работы используются в лекциях и практических занятиях, проводимых со студентами IV-го и VI-го курсов педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Полученные научные данные используются в клинической практике врачей ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». Результаты работы внедрены в учебный процесс на курсе алгологии кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины и на кафедре госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования России и используются при проведении лекций и практических занятий со студентами V-го и VI-го курсов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия» и врачей, проходящих специализацию по программам повышения квалификации.

### **Публикации по теме исследования**

По теме диссертационного исследования опубликовано 35 печатных работ в журналах и сборниках, из них 18 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования диссертационных работ, из них четыре статьи, входят в библиографическую базу Scopus, опубликовано четыре монографии.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 313 страницах, иллюстрирован 70 рисунками, содержит 71 таблицу. Библиографический список включает 360 источников литературы, из них – 21 отечественных, 339 – зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Автором лично проведено планирование и дизайн исследования, сформулированы его цели и задачи, произведен обзор литературных источников по тематике исследования, проведен набор, анализ фактического материала, и клинический осмотр всех пациентов участников исследования. Соискатель лично выполняла анестезиологическое обеспечение большинства оперативных вмешательств, осуществляла наблюдение за пациентами на всех этапах исследования, выполняла термальное количественное сенсорное тестирование и проводила анализ полученных инструментальных и лабораторных данных, у пациентов, страдающих хронической болью. Автор лично проводила статистический анализ полученных цифровых данных, анализ и интерпретацию фактических результатов, формулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту, написала текст диссертации и автореферата.

## **ГЛАВА 1**

### **ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1. Эпидемиологические аспекты хронической боли**

В настоящее время в мире хронические болевые синдромы приобретают характер «тихой эпидемии». Это объясняется неизбежным следствием успехов медицины, предотвращающих смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний и удлиняющих среднюю продолжительность жизни.

Хронические болевые синдромы чаще, чем сами заболевания, вызывающие их, являются причиной утраты работоспособности. Так, в Великобритании у 10,4%–14,3% пациентов хроническая боль приводит к различной степени инвалидизации [272]. Вследствие того, что хроническая боль вызывает значительные нарушения социально-трудовой адаптации человека и ведет к значительным материальным затратам системы здравоохранения, её распространение стало существенной проблемой для многих экономически развитых стран. Результаты проведенных в течение последних 20–30 лет эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что интенсивное распространение боли составляет актуальную проблему общественного здоровья [223].

Значимость хронической боли подтверждают и результаты широкомасштабного проекта «Глобальное бремя болезней с 1990 по 2013 гг.», проведенного при поддержке Всемирной организации здравоохранения [150]. Исследование предусматривало определение спектра заболеваний, приводящих к значительным проблемам со здоровьем, для последующей разработки приоритетных программ, повышающих эффективность их лечения и профилактики. В результате анализа данных, представленных 188 странами мира, выявлено, что болевые синдромы в структуре глобального бремени болезней занимают ведущее место во всех странах, приводя на протяжении последних 20 лет к значительному ухудшению здоровья и качества жизни.

Специалисты из Европейской Федерации Международной ассоциации по изучению боли (EFIC) провели масштабное и продолжительное по времени исследование распространенности хронической боли в Европе с участием 46 тыс. человек из 16 европейских стран [314]. Оказалось, что 20% взрослого населения страдают от хронической боли, причем 35% из них испытывают боль ежедневно. В среднем продолжительность хронической боли составляет 7 лет. Каждый пятый больной испытывает хроническую боль в течение 20 лет и более. У 19% больных она серьезно нарушает быт и работоспособность, 16% опрошенных рассказали, что иногда боль вызывает у них желание умереть. Почти треть (28%) пациентов считают, что их врач не знает, как справиться с этой болью, а около 40% не получали адекватного обезболивания. Только 2% опрошенных пациентов когда-либо наблюдались специалистом по лечению боли.

В Российской Федерации полномасштабные эпидемиологические исследования практически не проводились за исключением исследования Российской ассоциации по изучению боли. По данным этого исследования распространенность хронических болевых синдромов в России варьирует от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 на 100 человек. У 40% опрошенных боль значительно влияет на качество жизни [14].

Несмотря на высокую распространенность хронической боли, ее лечению не уделялось должного внимания по причинам того, что с одной стороны этот феномен не изучался должным образом в медицинских университетах [158], с другой стороны традиционно боль рассматривалась как симптом, а не заболевание, а также нежеланием назначать опиоидные препараты [95].

Современные теоретические представления, как и многочисленные клинические исследования, позволяют рассматривать хронические болевые синдромы как системные заболевания, требующие соответствующего патогенетического комплексного подхода. Такой подход вытекает из идеологии иерархической модели хронической боли, которая была сформулирована J. Loeser в 1980 г. и включает в себя ноцицепцию (как сенсорную систему, обеспечивающую чувствительность к потенциально повреждающим

воздействиям), перцепцию (восприятие нервной системой повреждающего воздействия), страдание (негативный, аффективный ответ на боль, проявляющийся депрессией, чувством тревоги и страха) и болевое поведение (выражение лица, словесная реакция, поиск помощи).

Лечение больных с хронической болью представляет собой большую трудность и требует особых подходов. По определению, хроническую боль нельзя вылечить в общепринятом медицинском смысле; скорее, пациенту, который страдает от боли, должны быть предоставлены инструменты, с помощью которых интенсивность хронической боли может быть уменьшена до приемлемого уровня. Поэтому в 1950-х годах в здравоохранении многих стран стал формироваться новый вид медицинской помощи, основанный на интеграции усилий различных специалистов в области диагностики и лечения хронических болевых синдромов.

Первый мультидисциплинарный центр по лечению боли был открыт в 1961 г. в Сиэтле (США). В настоящее время в США, Канаде, странах Европы и Азии создано и успешно функционирует несколько тысяч специализированных клиник боли, профильных отделений в медицинских центрах и университетских клиниках. Такие клиники или «отделения боли» позволяют оказывать пациентам с различными болевыми синдромами эффективную специализированную помощь, в сжатые сроки возвращать трудоспособность, а также социально их адаптировать.

В итоге для общества экономятся значительные финансовые средства, не говоря уже о гуманной стороне дела – реальном облегчении тяжелых страданий людей. Кроме того, такая помощь во многих случаях избавляет пациентов от весьма значительных затрат на обычное многомесячное или нередко многолетнее малоэффективное лечение различными видами неадекватно подобранных болеутоляющих и седативных средств, приносящих часто больше вреда, чем пользы.

## **1.2. Современная терминология и классификация хронической боли**

Если человека спросить, что такое боль, то четкого определения этого феномена большинство людей не даст. Этимологически слово «боль» является

общеславянским, имеет родственные слова в индоевропейских языках: древне-восточно-немецкое *balo* — беда, болезнь; древнеиндийское *bhal* — мучить, умерщвлять; готское *balwjan* — мучить, терзать.

Определение боли было принято Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в начале 2020 г.: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное или схожее с действительным или возможным повреждением тканей» [284].

В связи с отсутствием общепринятой терминологии и классификации хронической боли целевой группой Международной ассоциации по изучению боли [23] была разработана систематизированная терминология и классификация хронической боли, которая вошла в 11-е издание МКБ.

Впервые определение *хронической боли* было дано в 1953 г.: «боль, которая сохраняется после обычного времени заживления операционной раны или повреждения» [53]. Такое определение хронической боли трудно применить при таких состояниях как, например мигренозная боль, скелетно-мышечные или нейропатические боли. Поэтому был выбран временной критерий 3 месяца, т. е. хроническая боль – это боль, которая длится или повторяется в течение 3 месяцев и более [252].

Хроническая первичная боль определяется как боль в одном или нескольких анатомических областях, которая сохраняется или повторяется в течение более 3 месяцев и связана со значительным эмоциональным стрессом или функциональными нарушениями и ее невозможно объяснить другим состоянием [177]. Хронический вторичный болевой синдром определяют как вторичную боль, связанную с другими заболеваниями, одним из симптомов которых был болевой синдром, и он остался после излечения основной патологии, став доминирующей самостоятельной проблемой. Во многих случаях хроническая боль может продолжаться и после успешного лечения первоначальной причины; в таких случаях диагноз боли остается, даже если диагноз основного заболевания теряет актуальность.

Первичная и вторичная хроническая боль относятся к терминам-категориям, на основании которых происходит построение всех остальных дефиниций хронических болей.

Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием, часто сопровождающая онкологические заболевания, подразделяется на хроническую боль, обусловленную самим злокачественным новообразованием и хроническую боль, связанную с лечением злокачественного новообразования (полинейропатия, обусловленная химиотерапией, лучевой терапией и т.п.) [175].

Хроническая послеоперационная или посттравматическая боль – это боль, сохраняющаяся по истечению срока обычного нормального заживления операционной раны или травматического повреждения [195, 293]. Как правило, в этих случаях в качестве порогового значения используется временной критерий в 3 месяца, но признаки хронизации могут быть обнаружены раньше [209]. Хроническая послеоперационная или посттравматическая боль – серьезная проблема в реализации программ реабилитации пациентов. Примечательно, что боль в среднем в 30% (6%–54% и более) случаев носит нейропатический характер [247].

Хроническая нейропатическая боль – это боль, обусловленная повреждением или заболеванием соматосенсорной системы [247]. Боль обычно определяется в области иннервации поврежденных нервов. Нейропатическая боль может быть спонтанной (жгучая, стреляющая) или вызванной сенсорными раздражителями (механическими, термическими стимулами). Хроническая нейропатическая боль подразделяется на хроническую периферическую и хроническую центральную невропатическую боль.

Хроническая вторичная головная боль или орофациальная боль определяются как головная или орофациальная боль, возникающая по длительности не менее 2 часов в день не менее 50% дней в течение более 3 месяцев. Классификация различает головную или орофациальную боль, обусловленную травмой или повреждением головы или шеи (хроническая боль после хлыстовой травмы шейного отдела позвоночника), патологией сосудов головы или шеи, несосудистой интракраниальной патологией, различными препаратами или их

отменой, инфекционным заболеванием, нарушением гомеостаза или его нефармакологическим лечением, хроническую зубную боль, хроническую нейропатическую орофациальную боль (тригеминальная невралгия), хроническую вторичную дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава [176].

Хроническая вторичная висцеральная боль определяется как постоянная или периодическая боль, источником которой, как правило, являются внутренние органы грудной, брюшной или тазовой полостей [162]. Боль обычно локализуется в области кожи, подкожной клетчатки или мышцах, которые получают такую же иннервацию, как и внутренний орган, обуславливающий болевой синдром («отражённая висцеральная боль»). Развитие боли обычно связано с механическими факторами, сосудистой патологией (ишемия, тромбоз) или воспалением. Хроническая вторичная висцеральная боль подразделяется на боль, обусловленную постоянным воспалением, боль сосудистого генеза, боль механического генеза (в торакальной области, в абдоминальной области и т. д.) [174].

Хроническая вторичная скелетно-мышечная боль определяется как постоянная или периодическая боль, которая возникает непосредственно в процессе болезни в ответ на поражение костей, суставов, мышц или связанных с ними мягких тканей. Хроническая вторичная скелетно-мышечная боль подразделяется на боль, обусловленную постоянным воспалением вследствие инфекционного процесса, аутоиммунного заболевания, структурных изменений (остеоартрит, спондилёз, боль после скелетно-мышечной травмы), заболеванием нервной системы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз) [178].

### **1.3. Организационные вопросы лечения хронической боли**

В Австралии проблемами, связанными с лечением хронической боли, занимаются с 60-х годов прошлого века [214]. В период 1970–1980 гг. были разработаны программы по лечению острой и хронической боли. Созданы специализированные службы боли, которые занимались лечением наиболее сложных случаев. Организован факультет Медицины боли при Колледже



анестезиологов Австралии и Новой Зеландии, где проводится двухлетний последипломный курс алгологии. Были предложены инициативы, направленные на улучшение качества лечения боли, разработаны протоколы лечения с привлечением смежных специалистов [215]. Противоболевую помощь в Австралии оказывают в многопрофильных клиниках боли.

Во Франции в 1998 г. была создана национальная программа лечения боли, приоритетом которой были боль у детей, послеоперационная и мигренозная боли. Были созданы больничные комитеты по боли, которые, наряду с лечением боли, занимаются координацией работы служб боли нижестоящих учреждений и образовательной деятельностью: через интернет распространяют материалы по лечению боли для специалистов и пациентов. Также было опубликовано руководство по организации обезболивания в медицинских учреждениях [224]. Во Франции кабинеты боли оказывают консультационные службы, которые дают оценку и рекомендации по лечению пациентов с хронической болью. Центры боли проводят лечение ХБ с привлечением неврологов, психологов, психиатров и других необходимых специалистов.

В США была создана Национальная стратегия лечения боли [286]. В ее рамках образованы рабочие группы по разработке и написанию клинических руководств по обезболиванию и образовательных программ. Противоболевая помощь в США оказывается на всех уровнях здравоохранения: в идее консультативной помощи, в центрах боли, в стационарах и в многопрофильных клиниках боли [186].

Как правило, все клиники боли располагались в крупных университетских больницах. Опрос врачей, работающих в клиниках боли, показал, что в ряде случаев имеются существенные проблемы, связанные с нехваткой помещений, кадровым обеспечением, сложностью с привлечением смежных специалистов для своевременной консультативной помощи, нежелание администрации лечебных учреждений расширять поддержку клиник боли, а также скудное финансирование [263].

В СССР первая научная группа по изучению боли была создана в 1973 г. в ВНИЦХ АМН, затем, несколько позже – в 1976 г., на ее основе организовано первое отделение терапии болевых синдромов [20]. В последующие годы противоболевые кабинеты отделения и центры боли появились в Москве, Санкт-Петербурге, Саратове, Петрозаводске, Новосибирске и других городах [21].

Организация противоболевой медицинской помощи в Российской Федерации сталкивается с определенными проблемами, связанными с отсутствием принципов организации работы и штатов, а также стандартов оснащения. Кроме того, значимым, сдерживающим развитие структур противоболевой медицинской помощи, фактором является то, что подобные клиники не входят в номенклатуру медицинских учреждений, утвержденную Минздравом России. В большинстве случаев организация отделений по лечению болевых синдромов остается уделом энтузиастов при поддержке понимающей администрации ЛПУ.

Решение этих проблем возможно путем обучения специалистов по вопросам хронической боли и ее лечения, начиная со студенческой скамьи, создания официальной системы противоболевой медицинской службы, разработке клинических рекомендаций и протоколов терапии хронической боли.

В 2020 г. Российской межрегиональной общественной организацией «Общество по изучению боли» предложено трехуровневая организация противоболевой помощи [11].

Первый уровень – кабинет противоболевой помощи в районных поликлиниках или при приемных отделениях городских больниц, где пациенты могут пройти полноценное обследование с акцентом на выявление причины болевого синдрома, как самостоятельного заболевания. При неэффективности лечения пациенты направляются на следующий этап оказания помощи.

На втором уровне целесообразно организовать специализированные клиники боли, что позволит наиболее эффективно помогать пациентам с тяжелыми болевыми синдромами. В составе многопрофильных клиник должны работать как специалисты по лечению боли, так и врачи смежных специальностей (неврологи, ортопеды, психотерапевты, психологи). В рамках клиники боли пациенты должны

иметь возможность пройти необходимое обследование, а также получить, как консервативное, так и интервенционное лечение.

Третий уровень – центр боли, расположенный в стационаре, куда госпитализируются пациенты с наиболее сложными болевыми синдромами для выполнения различных инвазивных обследований, подбора противоболевой терапии, а также, при необходимости, выполнения хирургических вмешательств. Персонал центра включает анестезиологов, психотерапевтов, неврологов. При необходимости могут привлекаться другие специалисты, работающие в стационаре. На данном этапе осуществляется физическая и социальная реабилитация пациента.

Для более быстрого, высокоэффективного и качественного лечения и реабилитации используются малоинвазивные интервенционные методы обезболивания. В 2015 г. в Санкт-Петербурге была создана и успешно функционирует некоммерческая организация «Ассоциация интервенционного лечения боли». В клиниках и центрах боли, являющихся базой кафедр анестезиологии медицинских вузов, для врачей регулярно проводятся «Школы боли», на которых рассматриваются важнейшие аспекты терапии хронического болевого синдрома.

Учитывая признание международным сообществом хронической боли как самостоятельного заболевания [168], назрела необходимость введения отдельной специализации «врач-алголог».

К сожалению, в России до настоящего времени в стране не сформирована система организации медицинской помощи пациентам, страдающим хронической болью. Поэтому необходима разработка комплекса мероприятий, направленных на совершенствование организации лечения хронической боли, с целью улучшения качества противоболевой медицинской помощи.

#### **1.4. Факторы риска развития хронической боли**

Считается, что у пожилых и старческих пациентов хроническая боль возникает чаще, чем у пациентов молодого возраста [18; 272]. Чем старше пациент, тем больше вероятность того, что он сталкивался с ситуациями

(заболевания, операции, травмы), которые могут привести к хронизации боли. Так, у пациентов в возрасте 50–54 лет вероятность развития постгерпетической невралгии составляет 8%, а у людей в возрасте 80–84 лет заболевания возрастает до 21% [193]. Связанные с возрастом снижение когнитивных функций и деменция существенно затрудняют выявление хронической боли [218]. Исследование, проведенное в более чем 40 странах, показало, что хроническая боль у подростков встречалась у 20,6%, у молодых людей в возрасте 18–39 лет – у 30% [159].

В исследовании Л.А.Медведевой и соавт. (2016) [8] показано, что ХБ чаще встречается у женщин. В специализированной клинике по лечению боли женщин было в два раза больше, чем мужчин [143]. На основании анализа данных 316 пациентов установлено, что частота встречаемости хронической боли составляла у женщин 68,4%, у мужчин – 31,6% [18]. Женщины сообщали о более высокой интенсивности боли, чем мужчины. Доказано, что у женщин более низкий болевой порог и более низкая толерантность, поэтому они с большей вероятностью будут испытывать большую интенсивность боли и неприятные ощущения [77]. Было обнаружено, что пациенты европеоидной расы меньше страдают от боли, чем пациенты негроидной расы [285]. Опрос 500 000 человек показал, что те, кто идентифицировал себя с европеоидной расой, с меньшей вероятностью сообщали о хронической боли, чем те, кто указывал на негроидную, азиатскую или смешанную этническую принадлежность [63]. Было обнаружено, что распространенность хронической боли в развивающихся странах больше, чем в развитых странах [312].

Исследования показывают, что распространенность хронической боли обратно пропорциональна социально-экономическим факторам [285; 212]. Пациенты, которые находились в бедственном социально-экономическом положении, не только чаще испытывали хроническую боль, но и интенсивность болей была более выражена, что зачастую приводило к инвалидизации [56]. Люди с низким уровнем образования и низкими доходами испытывают хроническую боль чаще, чем люди с более высоким уровнем образования и высокими доходами [304]. Хотя социально-экономический и образовательный уровень человека

изменить достаточно сложно, привлечение внимания государства к решению этих проблем может оказать влияние на распространенность и тяжесть хронической боли. Люди, которые не работают по причине плохого состояния здоровья, чаще страдают хронической болью, чем те, кто работает. Работники умственного труда реже сообщали о хронической боли, чем люди, занимающиеся физическим трудом [63]. Показано, что хронической болью страдают 78,9% безработных и только 39,8% работающих [63].

Пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями более подвержены хронической боли, чем пациенты без нее [122]. У людей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями хроническая боль являлась независимым фактором риска смерти [208], а хроническая боль в шее и плече являлась независимым предиктором хронической боли [30]. Исследование показало, что треть больных раком страдала хронической болью, при этом у 20% боль носила нейропатический характер [55].

Люди, страдающие хронической болью, занимаются табакокурением значительно чаще по сравнению с теми, у кого боли нет [244], причем у заядлых курильщиков интенсивность боли выше, чем у некурящих [25]. Курильщики, страдающие хронической болью, выкуривают больше сигарет в день и им труднее бросить курить, чем тем, у кого хронической боли нет [187].

От 20 до 50% пациентов с хронической болью страдают депрессией [137]. Вероятность развития хронической боли увеличивается пропорционально индексу массы тела: ожирение считается независимым предиктором хронической боли [131]. Алкоголь часто используется пациентами для «самолечения» при хронической боли, но его анальгетический эффект достаточно короток. Более того, алкогольная абстиненция увеличивает болевую чувствительность, что может способствовать дальнейшему злоупотреблению алкоголем [135].

Считается, что до 80% пациентов испытывают значительную послеоперационную боль [17]. Хроническая послеоперационная боль особенно часто встречается после ампутаций (50–85%), кардиохирургических операций (30–55%) и операций на груди (20–50%) [3, 19, 125].

Наличие умеренной или сильной боли перед операцией и острой боли после операции являются независимыми предикторами развития хронической послеоперационной боли [58]. Пациенты, которые беспокоились о своей операции, более молодые пациенты и те, у кого развились послеоперационные инфекции, также чаще страдали от хронической послеоперационной боли [88].

Наиболее важным клиническим фактором риска развития хронической боли является наличие острой боли. Эффективное купирование острой боли способствует снижению риска развития хронической боли [58]. Поэтому одним из наиболее важных способов уменьшить частоту возникновения хронической боли — это предотвращение возникновения острой боли.

За последние десятилетия выживаемость в ОРИТ увеличилась [74] и на первое место вышли проблемы долгосрочного влияния перенесенного критического состояния на качество жизни [279]. Многие пациенты, пережившие критическое состояние, страдают от разнообразных длительных нарушений здоровья, описанных как синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) [188, 201]. Появляется все больше свидетельств увеличения распространенности боли у пациентов этой группы [170, 327].

О предикторах хронической боли после интенсивной терапии (ХБПИТ) известно немного. Как правило, острую ноцицептивную боль в ОРИТ провоцируют многочисленные факторы, важнейшими из которых считаются болезненные медицинские процедуры и длительная иммобилизация [278]. Кроме того, повреждение нервов в результате хирургического вмешательства может вызвать невропатическую боль.

Массивное ноцицептивное воздействие во время пребывания в ОРИТ может вызвать длительные изменения ноцицепции, способствуя хронизации боли. Кроме того, появляется все больше доказательств развития патологии мелких волокон при критических состояниях [306], что клинически манифестируется болевым синдромом и не подпадает под классическое определение сенсомоторной нейропатии критических состояний. Потеря чувствительности по типу чулок или перчаток, ощущение зябкости в конечностях, онемение, покалывание, жжение,

гипералгезия были описаны при длительном наблюдении за выжившими пациентами, перенесшими критическое состояние [202]. У некоторых пациентов боль может быть чрезвычайно интенсивной, что препятствует эффективной реабилитации.

Поэтому определение факторов, влияющих на формирование хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, представляется весьма важным и актуальным.

## **1.5. Оценка боли у пациентов в критическом состоянии**

### **1.5.1. Оценка боли у пациентов без сознания с использованием шкал**

Пациенты ОРИТ испытывают боль по разным причинам, включая травмы, инфекции, длительную вынужденную неподвижность и инвазивные процедуры. Считается, что такого рода боль является одним из самых серьезных факторов, вызывающих дискомфорт, испытываемых во время пребывания в отделении интенсивной терапии [115].

Распознавание боли у пациентов, не способных общаться, особенно важно, потому что они подвергаются наибольшему риску недостаточной анальгезии, которая сопряжена с рядом неблагоприятных исходов, включая тромбоэмболические осложнения, легочные осложнения, увеличение продолжительности пребывания в ОРИТ, хронизацию боли [84]. Регулярная оценка боли и ее устранение у пациентов, не способных к общению, напротив, была связана с уменьшением продолжительности ИВЛ и времени пребывания в ОРИТ, а также со снижением частоты нозокомиальных инфекций [84].

У пациентов ОРИТ невозможно использовать традиционные аналоговые шкалы оценки боли из-за седации, ИВЛ и последствий самой патологии, приведшей к критическому состоянию [343], поэтому рекомендуется применять поведенческие индикаторы для обнаружения боли, а физиологические показатели (артериальное давление, пульс) предлагаются в качестве вспомогательных сигналов оценки боли [91].

На сегодняшний день в международной клинической практике доступно три шкалы для оценки боли у пациентов в критическом состоянии не способных к общению.

Поведенческая болевая шкала (Behavioral pain scale, PBS) была разработана для оценки боли у бессознательных пациентов, находящихся на ИВЛ. В своем первоначальном варианте BPS оценивала три поведенческих реакции: 1) выражение лица – мимику, 2) движения верхних конечностей и 3) синхронизацию с аппаратом ИВЛ. Шкала позволяет получить оценки от 3 (отсутствие боли) до 12 (наивысшая оценка боли) [38].

Шкала невербальной боли для взрослых (Nonverbal Pain Scale. NVPS) была разработана для пациентов ожогового отделения интенсивной терапии. Изначально шкала NVPS состояла из пяти составляющих: мимика, движения тела, защитные движения, физиологические показатели (АД, ЧСС, частота дыхания, расширение зрачков, покраснение, потливость, бледность) [37]. Через два года шкала NVPS была пересмотрена. Вследствие низкой надежности и валидности расширение зрачков, покраснение или побледнение кожных покровов, потливость заменили на показатели пульсоксиметрии и синхронизацию с аппаратом ИВЛ [97, 140].

Шкала CPOT (The Critical Care Pain Observation Tool, (CPOT) была разработана С. Gélinas et al. (2006) [343] для измерения поведенческих показателей боли у пациентов в критическом состоянии, неспособных к общению. Шкала включает четыре поведенческих категории: выражение лица, движения тела, мышечное напряжение, синхронизация с аппаратом ИВЛ или вокализации для для неинтубированных пациентов.

Эффективность шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии была подтверждена у пациентов ОРИТ с различными патологическими состояниями [185]. Поскольку данная шкала обладает хорошей достоверностью и надежностью у многих категорий пациентов отделений интенсивной терапии, она была предложена для реализации в руководстве по анальгезии, седации и лечению делирия Общества по лечению критических состояний [92].



На основании вышеизложенных фактов было принято решение о переводе шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии на русский язык с последующей валидизацией и внедрением в клиническую практику.

### **1.5.2. Инструментальные методы оценки боли**

#### **1.5.2.1. Индекс анальгезии-ноцицепции**

В последние годы появились приборы, работа которых основана на анализе изменяющегося в ответ на ноцицептивную стимуляцию тонуса симпатической системы – изменении кожной проводимости [12], мышечного тонуса [160], реакции зрачка [241, 248]. Так же широко используются вариабельность сердечного ритма и плетизмография, поскольку эти методы очень чувствительны к активности вегетативной нервной системы.

Возникновение ноцицептивного стимула сопровождается нарушением баланса симпатической и парасимпатической нервной системы. Оценка изменения исключительно тонуса парасимпатического отдела была реализована в аппарате ANI-Monitor. Был разработан индекс анальгезии-ноцицепции – технология, которая обеспечивает измерение тонуса парасимпатической системы по шкале от 0 до 100. Анализируя электрокардиографические данные, отражающие парасимпатическую активность, индекс анальгезии-ноцицепции позволяет врачам контролировать хирургический стресс [27]. Поскольку этот индекс основан исключительно на физиологических сигналах, его можно применять к пациентам без сознания, находящимся в критическом состоянии.

Следует отметить, что публикаций, посвященных оценке боли у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, немного [79].

#### **1.5.2.2. Методы самооценки интенсивности и качественных характеристик боли**

Давно известно, что вариабельность результатов обезболивания у разных пациентов (даже для эффективных методов лечения) впечатляюще велика и

может быть источником значительного разочарования в практике лечения боли [39]. Задача состоит в том, чтобы определить измеримые фенотипические характеристики пациентов, которые в наибольшей степени позволяют прогнозировать индивидуальные вариации результатов анальгезии и инструменты для измерения, которые лучше всего подходят для оценки этих характеристик.

Идея создания фенотипов боли существует уже несколько десятилетий. В основополагающей публикации М. Макс предложил выявлять конкретные патофизиологические механизмы боли, которые объясняли бы развитие болевого синдрома в той или иной степени у каждого пациента, на которые затем можно было бы воздействовать известными методами лечения [216].

В настоящее время нет общепринятой комплексной оценки боли, которая включала бы биологические и поведенческие показатели, чтобы в итоге понять, как болит у другого человека. Золотой стандарт оценки – это, прежде всего, самооценка пациента об интенсивности и тяжести боли. Было показано, что самооценка боли пациентом коррелирует с активностью мозга и паттернами функциональных связей его отделов мозга [281; 128]. Комплексная и количественная оценка корреляции боли, включающая последние данные о биомаркерах боли (например, полученные с помощью функциональной МРТ, биохимических и генетических маркерах), поведенческие реакции (например, выражения лица) и физиологические показатели (например, вариабельность сердечного ритма), может повысить достоверность и значение самооценки боли.

Инициатива по методам, измерениям и оценке боли в клинических испытаниях (IMMPACT) рекомендовала для оценки интенсивности боли использовать числовую рейтинговую шкалу или 10-сантиметровой визуальную аналоговую шкалу и Краткий опросник боли для оценки интенсивности [57, 258].

Другие инструменты самооценки, нацеленные на описание типов боли или болевых ощущений, были разработаны специально для скрининга и оценки нейропатической боли [234]. Такие опросники, как шкала LANSS (лидский опросник симптомов нейропатической боли), опросник Douleur neuropathique en 4 (DN4) и опросник painDETECT, как правило, демонстрируют адекватную

чувствительность и специфичность для определения невропатической боли, удобные и краткие для оценки наличия симптомов невропатических боли [297]. Хотя эти опросники чаще всего использовались либо в качестве скрининга в эпидемиологических исследованиях, либо в качестве критериев оценки результатов в клинических испытаниях, N. Attal et al. [39] отметили, что потенциально более важный вклад этих опросников связан с возможностью разделять сенсорные ощущения по группам, то есть фенотипам, которые помогали бы прогнозировать результат лечения. Поскольку эти методы оценки охватывают различные дескрипторы и качества боли, их также можно использовать для характеристики сенсорных аномалий. Иерархический кластерный анализ или факторный анализ способен выявлять распространенные паттерны сенсорных симптомов, которые обычно возникают у пациентов с различными болевыми состояниями, включая диабетическую периферическую полинейропатию, постгерпетическую невралгию, центральные болевые синдромы, радикулопатию. Стоит заметить, что PainDETECT (и другие аналогичные инструменты) использовались для фенотипирования не только пациентов с нейропатической болью, но и людей с хроническими состояниями скелетно-мышечной боли, остеоартритом, дорсалгией и стойкой посттравматической болью. В исследовании тапентадола при хронической боли в спине, PainDETECT использовали для фенотипирования перед началом лечения, что позволило выявить фенотип, существенно лучше ответивший на лечение тапентадолом [130, 132]. В ещё одном испытании также изучали прогнозирующие эффекты конкретных фенотипов на эффект лечения. В этом РКИ блокатора натриевых каналов окскарбазепина у пациентов с периферической нейропатической болью было отмечено, что подгруппа пациентов, сообщавших о «пароксизмальных» и «жгучих» болевых симптомах на исходном уровне, показала значительно лучшее уменьшение боли при применении окскарбазепина, чем плацебо [324]. Наконец, в исследовании фазы 3 тапентадола с пролонгированным высвобождением были включены только пациенты с оценкой PainDETECT 13 или выше. Анализ результатов свидетельствует о значительном

улучшении показателей PainDETECT у пациентов, получавших тапентадол PR [130;132]. Дополнительные доказательства потенциальных преимуществ фенотипирования получены из недавнего ретроспективного исследования исходов при поражении плечевого сплетения [340]; пациенты с наивысшими исходными показателями боли по опроснику PainDetect сообщили о наихудших отдаленных исходах. В совокупности эти данные убедительно свидетельствуют о том, что определенные фенотипы боли могут быть связаны с различными ответами на различные обезболивающие. Учитывая в целом положительные доказательства их валидности, простоты использования и приемлемой чувствительности и специфичности, использование PainDETECT рекомендуется для скрининга фенотипов боли или для характеристики / разделения сенсорных профилей пациентов с нейропатической болью.

### **1.5.2.3. Количественное сенсорное тестирование**

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) позволяет оценить специфические сенсорные модальности, которые соответствуют различным рецепторам, периферическим нервным волокнам и их соответствующим проводящим путям ЦНС. В научных исследованиях КСТ полезен при изучении патофизиологических механизмов заболеваний и синдромов с сенсорными симптомами, а также для оценки влияния анальгезии на функцию соматосенсорной нервной системы [282], в частности, для количественной оценки и мониторинга наличия и тяжести либо положительных (например, аллодинии и гипералгезии), либо отрицательных сенсорных явлений (например, гипестезии и гипоалгезии). В исследованиях у пациентов с различными болевыми, преимущественно невропатическими, болевыми синдромами КСТ использовали для выявления сенсорных профилей и фенотипов [298, 342].

Помимо определения фенотипа, КСТ также применялся с прогностической целью. Так, предоперационные индивидуальные различия в болевой чувствительности, соматосенсорной функции и фенотипе показали их связь с развитием хронической послеоперационной боли после различных оперативных

вмешательств – от ампутаций конечностей до кесарева сечения [195; 64]. Пациентам с определенным профилем КСТ можно снизить риск хронической послеоперационной боли, если выбрать корректные периоперационные режимы обезболивания. В некоторых РКИ исходное фенотипирование с помощью КСТ использовали для прогнозирования ответа на лечение [39; 46]. Эти прогностические исследования основаны на идее о том, что если сенсорный фенотип отражает механизмы боли, то пациенты с различными характеристиками сенсорной функции, вероятно, будут по-разному реагировать на конкретное лечение, что позволяет использовать препараты, целенаправленно влияющие на механизмы развития боли с учетом индивидуального фенотипа [45].

Значительное уменьшение спонтанной боли и аллодинии коррелировало с сохранением кожной температурной чувствительности, подтвержденной низкими порогами тепловой боли у пациентов с травматическим повреждением нерва и постгерпетической невралгией, получавших ботулинический токсин [281]. Подобные прогностические результаты наблюдали при исследовании стимуляции моторной коры головного мозга у пациентов с хронической нейропатической болью (например, невралгией тройничного нерва, постинсультной болью) [320]. Участники с сохраненными тепловыми порогами сообщили о наибольшем процентном обезболивании от стимуляции моторной коры головного мозга. Клиническое исследование пациентов с хронической висцеральной болью подтвердило, что наличие гипералгезии в области боли перед началом лечения было связано с лучшими анальгетическими ответами на прегабалин.

На сегодняшний день большинство положительных результатов, касающихся фенотипов, оцениваемых с помощью КСТ, было выявлено в ходе апостериорного анализа. Однако в некоторых исследованиях начали включать заранее определенные фенотипические «гипотезы» в план работ. Например, рандомизированное контролируемое исследование окскарбазепина показало изменение эффекта при использовании КСТ [101]. Перед началом исследования пациенты были разделены на два фенотипа – «раздражительный» ноцицептор (т. е. тех, кто имел высокие пороги обнаружения на тепло и холод) и

«нераздраженный» ноцицептор. В первой группе эффект окскарбазепина был более выражен, чем у пациентов второй группы, причем без различий в эффектах плацебо, которые в обеих группах были минимальными. Показатель NNT составлял 3,9 в группе «раздражительных» ноцицепторов по сравнению с NNT = 13 у другой группы пациентов.

Вместе эти исследования подчеркивают возможность адаптации конкретных методов лечения к конкретным группам пациентов с различными сенсорными фенотипами и предполагают, что агенты, влияющие на натриевые и кальциевые каналы, могут оказывать наибольшее обезболивающее действие у пациентов с нейропатической болью, которые проявляют наибольшую степень гипералгезии и аллодинии в болезненной области.

В дополнение к стандартным статическим КСТ измерениям болевых и сенсорных порогов большой интерес также вызывает фенотипирование индивидуальной изменчивости эндогенных модуляционных процессов боли, так называемое динамическое количественное сенсорное тестирование [40]. Вредный стимул, применяемый к одной области тела, может уменьшить ответы спинномозговых нейронов на второй вредный стимул, примененный гетеротопически, часто с другой модальностью. У людей это явление «боль подавляет боль» называется условной модуляцией боли (УМБ). В настоящее время концепцию УМБ лучше всего рассматривать как эффект различных стимулирующих и тормозящих систем, проявляющих свою активность на спинальном или супраспинальном уровнях.

Условная модуляция боли, по крайней мере частично, зависит от опиоидно-опосредованных супраспинальных механизмов и может также включать серотонинергические и норадренергические пути [308, 355]. Условная модуляция боли является чувствительной мерой дефицита модуляции боли при различных стойких болевых расстройствах, включая хроническую послеоперационную боль.

Поскольку боль модулируется моноаминергическими нисходящими путями, логично предположить, что пациенты, которые различаются по УМБ до лечения, могут по-разному реагировать на лекарства, действующие на эти

механизмы. D. Yarnitsky (2012) [101] постулировали, что пациенты, демонстрирующие снижение УМБ, должны получать бóльшую пользу от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗС), которые усиливают нисходящее ингибирование за счет подавления обратного захвата моноаминов в спинном мозге, чем пациенты, у которых УМБ, по-видимому, функционирует эффективно. Авторы исследовали УМБ у пациентов страдающих диабетической периферической полинейропатией, которые лечились дулоксетином, и обнаружили, что УМБ предсказывает эффективность препарата. Пациенты с менее эффективной УМБ перед лечением получили существенное облегчение боли от дулоксетина, в то время как пациенты с эффективной исходной УМБ не получили пользы. Более того, в группе с низкой УМБ связанные с дулоксетином изменения интенсивности боли совпадали с изменениями УМБ.

Ещё одно РКИ, плацебо-контролируемое испытание тапентадола, было сосредоточено на изучении изменений УМБ, обусловленного лечением [317]. Двадцать четыре пациента с болевой периферической полинейропатией были рандомизированы для получения тапентадола с замедленным высвобождением или плацебо в течение 4 недель. На исходном уровне эти пациенты не демонстрировали значительного нарушения условной модуляции боли, но у пациентов, рандомизированных для получения тапентадола, впоследствии значительно улучшилось УМБ, величина которой соответствовала степени и временному течению уменьшения у пациентов их боли. Другие исследования с участием пациентов, получавших НПВП, аналогичным образом выявили прогностические взаимосвязи между исходной УМБ и анальгетическими эффектами, при этом более выраженная неэффективность условной модуляции боли до лечения предсказывала большее облегчение боли в ответ на НПВП [103].

Хотя существуют множество опубликованных методов оценки УМБ [29; 238], мы в своем исследовании использовали рекомендации D. Yarnitsky et al. (2012) [101].

## 1.6. Интерференционная электромиография

### в оценке мышечной активности

Интерференция потенциалов множества двигательных единиц (ДЕ) формирует интерференционную электромиограмму (иЭМГ), которая является основой для проведения спектрально-амплитудного, турно-амплитудного и других видов анализа [313]. Сигнал иЭМГ, позволяющий различить состояние утомления, оценить изменение скорости проведения по мышечным волокнам, а также степень синхронизации двигательных единиц, дает возможность выявить миогенные и неврогенные нарушения.

Амплитуда иЭМГ определяется количеством активных двигательных единиц и частотой их импульсации, что позволяет использовать ее как показатель силы мышечного сокращения. Для изучения мышечной активности используются спектральные характеристики иЭМГ [257]. Корреляционная размерность  $D_c$  отражает сложность электромиографического сигнала. Уменьшение  $D_c$  свидетельствует об упрощении управления сигналом, об уменьшении избыточности нервных управляющих элементов и увеличении степени синхронизации двигательных единиц [240]. Значение корреляционной энтропии  $K_2$  говорит об информационной непредсказуемости (хаотичности) системы. Низкие значения  $K_2$  характеризуют систему как более предсказуемую, подверженную периодическому влиянию (синхронизации). Фрактальная размерность  $D$  характеризует процесс (динамическую систему) с точки зрения самоподобия, то есть повторяемости элементов. Чем меньше значения  $D$ , тем больше похожих элементов в паттерне иЭМГ.

Показано, что даже у здоровых людей при кратковременном постельном режиме значимо изменяется объем, размер, активность и производительность мышц [129].

В доступной нам литературе не удалось найти исследований, посвященных изучению линейных и нелинейных параметров интерференционной электронейромиограммы у пациентов в критическом состоянии.



Таким образом, иЭМГ может быть эффективным методом оценки нейромышечной системы у пациентов в критическом состоянии.

### **1.7. Синдром последствий интенсивной терапии**

Синдром последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome – PICS) – термин, описывающий психологические и физические последствия, возникает у пациента еще в ОРИТ и наиболее ярко проявляется после перевода в профильное отделение.

Одним из компонентов синдрома является острая боль, риск перехода которой в хроническую достаточно высок [266], так как распространенность хронической боли после ОРИТ колеблется от 14% до 77% [85]. Более 80% пациентов, переведенных из хирургической кардиореанимации, считают боль, как самое частое переживание за время пребывания в ОРИТ [105].

Больные в критическом состоянии испытывают сильную боль во время таких обычных процедур, как санация трахеобронхиального дерева, повороты пациента на бок, установка или удаление дренажей, но до недавнего времени этому вопросу не уделялось должного внимания [93]. Недостаточное купирование болевого синдрома является следствием с одной стороны сложности оценки боли у пациентов без сознания, с другой – предупреждение и лечение боли не является приоритетным для персонала ОРИТ [197].

Для решения этой проблемы в странах США и Европы были разработаны рекомендации по улучшению оценки боли и лечения в ОРИТ, в частности программа ICU Liberation, содержание которой обозначается мнемоническим выражением ABCDEF: A (airway management, assess, prevent, and manage pain, поддержание проходимости дыхательных путей, оценка, предотвращение и устранение боли); B (breathing trials, including daily interruptions of mechanical ventilation, дыхательные пробы, включая ежедневные прерывания ИВЛ); C (choice of analgesia and sedation, выбор анальгезии и седативных средств); D (delirium assessment, prevention, and management оценка, профилактика и лечение делирия) и E (early mobility, ранняя мобилизация) [136]. Позже были добавлены буквы

FGH: F – family involvement, участие семьи пациента; G – good handoff communication, исчерпывающее информирование; H – handout materials on PICS-F, информационные брошюры для родственников.

Еще одним компонентом синдрома последствий терапии является патология мышечной системы – слабость в мышцах, которая определяется как острая симметричная мышечная слабость в конечностях, связанная с тяжелым заболеванием и проявляющаяся в виде нейропатии, миопатии и/или полинейромиопатии, обусловленных критическим состоянием. Распространенность поражения мышечной системы после пребывания в ОРИТ составляла от 25 до 96% [360].

Факторами риска развития поражения мышечной системы в критическом состоянии являются сепсис, мультиорганная дисфункция и связанные с ними использование миорелаксантов и кортикостероидов, а также женский пол, длительная иммобилизация, синдромом системного воспалительного ответа [267].

Слабость мышц может приводить к ухудшению состояния пациента, болям в суставах и развитию контрактур, особенно это касается плечевых суставов, на что в последнее время начали обращать все больше внимания. Плечевая плексопатия, подвывих суставов и повреждение мягких тканей могут способствовать развитию скелетно-мышечной боли с нейропатическим компонентом [301].

Мышечная слабость, развившаяся в ОРИТ, способствует увеличению длительности ИВЛ, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, а также летальным исходам [228]. Последствия поражений мышечной системы обычно проходят через несколько месяцев, но, в ряде случаев, могут сохраняться до нескольких лет. Показано, что симптомы невропатий, включающие онемение, парестезию и боль, электрофизиологически выявлялись даже через 5 лет после выписки из ОРИТ [207; 262].

Еще одним компонентом синдрома последствий терапии являются психические расстройства: тревога и депрессия встречалась у 8–57% пациентов, перенесших критическое состояние, и могут сохраняться годами [166]. Депрессия возникала через 12 месяцев – почти у 30% пациентов, через пять лет

регистрировалась почти у 20% выживших после респираторного дистресс синдрома [295]. Частота тревоги колеблется от 16 до 24% у лиц, длительно переживших критическое состояние [201]. Существовавшая ранее депрессия, тревога, низкий уровень образования и злоупотребление алкоголем также увеличивают риск психических нарушений, связанных с пребыванием пациента в отделении интенсивной терапии.

В Великобритании для лечения синдрома последствий терапии были организованы специализированные клиники, где проходили лечение около 30% пациентов, выписанных из ОРИТ [269]. К сожалению, значимой эффективности в улучшении качества жизни пациентов в течение года после выписки из отделения интенсивной терапии обнаружено не было [181; 288].

У большинства пациентов в отделении интенсивной терапии наблюдаются одно или несколько нарушений, однако это нарушения часто не диагностируются и, соответственно, не лечатся должным образом по причине того, что многие врачи не осведомлены о синдроме последствий интенсивной терапии, о его распространенности и о методах его терапии.

### **1.8. Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе**

В течение последних десятилетий с развитием заместительной почечной терапии и значительным увеличением количества пациентов с терминальной почечной недостаточностью достаточно остро стоит проблема боли у пациентов на гемодиализе. Распространённость и интенсивность болевого синдрома у пациентов с прогрессирующим ХБП сопоставима с другими хроническими тяжелыми заболеваниями, такими как рак, диабет и развёрнутая стадия СПИД [108;147;256]. Медицинские работники недооценивают в 60–97% случаев как наличие боли, так и в 63% случаев её интенсивность [275].

Барьерами адекватной диагностики и лечения боли считаются отсутствие стандартизации средств оценки боли, заблуждения в том, что хроническая боль более сложна для лечения и что боль является неизбежным результатом диализа

[341;124]. Значимыми препятствиями к адекватному облегчению боли являются риски лекарственной токсичности, усугубляющиеся сложной фармакокинетикой препаратов на фоне уремии [219].

Общепринятые инструменты оценки болевого синдрома, такие как краткий опросник боли, опросник боли McGill и другие не являются специфичными для пациентов, получающих длительную заместительную почечную терапию, у которых могут возникать дополнительные синдромы, сопровождающиеся болевыми ощущениями (синдром беспокойных ног, крампи) [110; 289].

В международной практике существуют несколько утвержденных инструментов [335]. Например, Модифицированная система оценки симптомов Эдмонта (m-ESAS v. 2) или Шкала исходов паллиативной помощи при почечной патологии (Palliative Care Outcome Scale-Renal), которые рекомендованы для рутинного клинического скрининга боли у пациентов с ХБП [109; 171]. В России отсутствуют валидизированные специальные шкалы для оценки боли у пациентов в терминальной стадии ХБП.

По данным S. Davison 35% пациентам на гемодиализе, страдающим от хронической боли, анальгетики не были назначены вообще, а сильные опиоиды использовались для купирования боли менее чем у 10% больных [110]. В работах Bailie и Wu было отмечено, что 74% пациентов с умеренной и сильной болью или болью, которая мешала работе, не получали эффективной анальгезии [32; 83].

Боль у пациентов с прогрессирующей ХБП может быть обусловлена первичным заболеванием почек (поликистоз, нефролитиаз) и сопутствующей патологией (сахарный диабет, сосудистые заболевания, артрит) [75]. Механизмы формирования болевого синдрома комплексны и включают в себя сочетание ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального компонентов.

Сенсомоторная полинейропатия – частое, но недостаточно изученное осложнение диализного лечения [235], приводящее к развитию боли, потере чувствительности, слабости и мышечной атрофии, а также к инвалидности и низкому качеству жизни [235; 200].

Распространённость нейропатической боли у пациентов на программном гемодиализе по клиническим данным составляет от 12,6 до 41,2% [41;65]. В исследовании [112] нейропатическая боль была диагностирована у пациентов на диализе в 61,3% случаев, тогда как электрофизиологические признаки нарушения функций нервных волокон выявляются у 60–100% диализных пациентов [49;239]. Привлекательной гипотезой является поиск потенциально устранимых причин развития нейропатии. В работах Laaksonen S. и Tilki H. была обнаружена корреляция между электрофизиологическими изменениями нервных волокон, длительностью хронического заболевания почек и продолжительностью диализа [89; 239; 33]. В патогенезе поражения нервов при программном гемодиализе в качестве одной из причин обсуждалось кумулятивное воздействие уремических токсинов. Попытки обеспечения большего клиренса средних молекул при использовании гемодиафильтрации или гемофильтрации являлись привлекательным потенциальным методом лечения уремической нейропатии. В двух обсервационных исследованиях обнаружили связь между началом гемодиафильтрации и улучшением параметров нервной проводимости по сравнению с гемодиализом с низким или высоким потоком [134]. Однако открытое, слепое контролируемое исследование, проведенное в четырех диализных центрах Австралии, в котором пациенты, нуждавшиеся в заместительной почечной терапии, были рандомизированы на гемодиафильтрацию или интенсивный гемодиализ в течение 48 месяцев, не смогло доказать снижение частоты и тяжести полинейропатии [145].

В последнее время широко обсуждаются нарушения минерально-костного обмена в формировании как ноцицептивных, так и нейропатических болевых синдромов. Минерально-костные нарушения при терминальной стадии почечной недостаточности – это симптомокомплекс, возникающих на фоне снижения массы действующих нефронов нарушений, прогрессирующий по мере снижения СКФ, характеризующийся наличием одного или комбинацией нескольких отклонений в метаболизме кальция, фосфора, ПТГ, витамина Д, нарушением скорости костного обмена и минерализации костной ткани, роста кости или ее прочности и

развитием кальцификации сосудов и/или мягких тканей. У больных на программном гемодиализе развитие вторичного гиперпаратиреоза вызывает полиорганную дисфункцию. Нейротоксическое действие могут оказывать целый ряд соединений, среди которых паратиреоидный гормон и фосфор. Предполагалось, что существует связь между уровнем паратгормона (ПТГ) и развитием неврологических осложнений в терминальной стадии ХПН. В эксперименте было показано, что ПТГ изменял скорость проводимости по двигательным нервам [161], однако результаты исследования влияния ПТГ на периферические нервы у человека оказались противоречивы. Повышенный уровень кальция и фосфора способствует кальцификации сосудов, в том числе *vasa nervorum*, питающих нервные волокна [88]. В работе E. Zhrebetskaya et al. (2012) установлено, что нарушение внутриклеточного баланса кальция участвует в развитии полинейропатии [296], в то время как кальцимиметик может сдерживать прогрессирование нейропатии за счет уменьшения воспаления, апоптоза и аутофагии вследствие повышенной экспрессии рецепторов, чувствительных к кальцию [59].

В последние годы было выделено несколько новых белков с гормональной активностью, которые регулируют гомеостаз фосфатов с помощью ПТГ-независимого механизма – фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho, а также новые маркеры костного обмена, которые могут быть связаны с развитием болевого синдрома [35]. Интересным представляется факт связи этих новых факторов, вмешивающихся в сложный процесс почечного метаболизма фосфатов и костной минерализации, с развитием нейропатии.

Наиболее изматывающим болевым синдромом непосредственно во время процедуры гемодиализа является крампи. Крампи (англ. cramps, charlie horses – судорога, спазм) – общий термин, определяющий синдром внезапных непроизвольных болезненных сокращений отдельных мышц или мышечных групп продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Чаще всего вовлекается мускулатура нижних конечностей, хотя мышцы рук и брюшного пресса также могут вовлекаться в болезненный спазм. Жалобы на

мышечные спазмы во время диализа предъявляют 33–86% пациентов [67]. О влиянии крампи на качество жизни говорит тот факт, что при интенсивной боли, вызванной мышечным спазмом, до 68% пациентов во время проведения гемодиализа просят, чтобы скорость удаления ультрафильтрата была уменьшена, а 23% пациентов требуют прекратить процедуру [52].

Исследования канадских специалистов показали, что у 17,9% пациентов крампи являлись первоочередной причиной отказа от проведения процедуры гемодиализа [291;196].

Предложенные методы облегчения крампи, такие как использование витаминов С и Е [26], магния [196] и многие другие не показали значительного эффекта. Поэтому перспективным представляется выявление и коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития крампи, таких как нарушение баланса электролитов, выраженность междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония.

По результатам наблюдения за 1469 пациентами на программном гемодиализе было обнаружено, что низкие концентрации кальция были связаны с более низким риском развития крампи во время диализа. Авторы показали, что снижение плазменного уровня фосфора у пациентов, страдающих от крампи в течение года диализного лечения, статистически значимо способствует снижению частоты и интенсивности мышечных спазмов по сравнению с больными, у которых плазменный уровень фосфора оставался на прежнем уровне [75].

Как и во многих случаях хронической боли, в том числе и у пациентов на программном гемодиализе причины развития болевого синдрома часто многофакторны и не обратимы. Для подбора терапии необходимо тщательное изучение болевого анамнеза и определения основных патофизиологических механизмов формирования боли. Проведение заместительной почечной терапии значительно изменяет фармакокинетику и фармакодинамику многих ненаркотических анальгетиков и большинства опиоидов. К сожалению, фармакокинетические и фармакодинамические данные об анальгетиках при ХБП остаются ограниченными, а уровень доказательств эффективности использования

отдельных препаратов значительно варьирует. С учётом увеличения количества пациентов этой группы актуальным представляется изучение сенсорных фенотипов болевого синдрома на программном гемодиализе, выявление потенциально устранимых факторов формирования боли и подбора персонифицированной терапии управления болью.

### **1.9. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и боль**

Прогресс в идентификации «генов боли» идёт медленно, несмотря на относительно большой наследственный компонент (40–60%), выявленный в результате множественных близнецовых исследований, как болевой чувствительности у здоровых людей [173], так и боли, испытываемой пациентами [338; 237; 299; 300]. Важно понимать, что вместо того, чтобы напрямую вызывать болевое состояние, большинство изученных генетических вариаций модулируют восприимчивость к развитию стойкой боли [221].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о значительном влиянии генетических факторов на распространение и интенсивность боли, а также на эффективность и побочное действие анальгетиков. Выявление мутаций и полиморфизмов в генах, вовлеченных в формирование болевого ощущения, дает возможность выявления пациентов с высоким риском развития выраженного болевого синдрома и нетипичной реакцией на анальгетики, позволяя в конечном итоге персонифицировать лечение.

Катехол-о-метилтрансфераза (*COMT*) – ген, который является одним из наиболее подробно изучаемых генов, влияющих на формирование болевого ощущения [117]. Первоначально, предполагалось, что проноцицептивные эффекты низкой активности *COMT* обусловлены нарушениями в работе эндогенной опиоидной системы, за счет изменения активности допаминэргических нейронов в определенных зонах мозга, что приводит к уменьшению выделения эндогенных опиоидных пептидов и увеличению плотности опиоидных рецепторов [100]. Однако позже в эксперименте было показано, что кратковременное назначение ингибиторов *COMT*, оказывающих



однозначно проноцицептивный эффект, ответ на анальгезию опиоидами не изменялся [194].

Большинство исследований указывает на причастность норадренергических и адренергических механизмов в объяснении влияния COMT с низкой активностью на боль [126]. Так, установлено, что некоторые из эффектов COMT блокируются антагонистами  $\beta_2$  и  $\beta_3$  адренорецепторов [24]. Хроническое возбуждение  $\beta_3$ -рецепторов увеличивало экспрессию митохондриального несвязанного протеина (UCPs), который обнаруживался в первичных сенсорных нейронах, выделяющих субстанцию Р, которая понижает ноцицептивный порог [339]. Поэтому  $\beta$ -блокаторы могут уменьшать интенсивность хронической скелетно-мышечной боли при условии наличия COMT с низкой активностью [126]. Повышенные уровни норадреналина и адреналина, вследствие снижения активности COMT, стимулируя  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ - адренорецепторы, способствуют освобождению NO, запускают выброс TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, усугубляя повышенную болевую чувствительность [165]. На периферии низкая активность COMT, приводя к повышению количества катехоламинов, оказывает проноцицептивное действие [70]. В спинном и головном мозге, ситуация является обратной: низкий COMT (высокий катехоламиновый фон), оказывает антиноцицептивное действие [68].

У пациентов после ортопедических, абдоминальных и кардиохирургических вмешательств rs4680A (Met) был связан с более высокой интенсивностью послеоперационной боли [321].

При изучении влияния полиморфизма Val158 Met (rs4680) на потребность в наркотических анальгетиках при острой боли исследователи получили противоречивые результаты [153]. К. Candiotti et al. показали, что генотип Val/Val *COMT* rs4680 связан с большим потреблением морфина в послеоперационном периоде по сравнению с Met/Met гомозиготами, перенесшими нефрэктомия [72]. J. Deng et al. обнаружили, что носители GA и AA генотипов по rs4680 требуют меньше фентанила через 48 часов после хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, имеющие GG генотип [133]. F.

Zhang в исследовании потребления фентанила после гастрэктомии не нашел существенных различий у пациентов с разными генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680. Тем не менее, гаплотипы гена *COMT* по локусам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 оказывали значимое влияние на потребление фентанила с обезболивающей целью. Среди всех пациентов, больные с гаплотипом A-C-C-G по rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 потребляли больше всего фентанила впервые 48 часов после операции [357].

Проспективное наблюдение за пациентами с хронической послеоперационной болью после вмешательств на плечевом суставе продемонстрировало взаимодействие между катастрофизацией боли и *COMT* диплотипом (APS/HPS), итогом которого является формирование интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде, большая потребность в обезболивающих препаратах и риск хронизации боли [138].

Изучение пациентов с острой мышечно-скелетной болью в шее после автодорожной травмы показало увеличение интенсивности боли (от умеренной до тяжелой) у пациентов, гомозиготных по гаплотипу с высокой чувствительностью к боли. Им также требовалось больше времени для физической и психологической реабилитации [236].

Функциональные гаплотипы гена *COMT* оказались связаны с риском развития темпоромандибулярного болевого дисфункционального синдрома (синдром Костена). Наличие даже одного единственного LPS гаплотипа снижало более чем 2,3 раза риск развития этой патологии [67].

Armero et al. не нашли связи между Val158 Met и болью в анализе случай-контроль, изучая смешанную группу пациентов с разными диагнозами невропатической боли (КРБС, синдром неудачной прооперированного позвоночника, фантомный болевой синдром и др.) [98]. Поэтому не ясно, чем был обусловлен такой результат: гетерогенностью исследуемой группы, популяционными особенностями когорты, отсутствием генетической информации о функциональных гаплотипах или действительно отсутствием влияния полиморфизмов гена *COMT* на частоту формирования невропатической боли.

Вариант *COMT* Val158Met был связан со снижением потребности в морфине для обезболивания у онкологических больных: пациенты, гомозигтные по аллели Val158, нуждались в значительно большей дозе морфина, по сравнению с имевшими одну или две копии Met158 аллели [156]. Исследование I.Tchivileva et al. показало значимость определения функционального галотипа *COMT* в терапии синдрома Костена пропранололом: положительный эффект пропранолола в перцепции боли был отмечен у пациенток со значительным снижением активности *COMT*. Это пилотное исследование является первым свидетельством успешного применения *COMT* генотипирования до терапии, чтобы определить подгруппу, у которой терапия окажется более эффективной [126]. Недавно результаты этого исследования получили подтверждение [99].

*COMT* может взаимодействовать с другими генетическими факторами (эпистаз, взаимодействие между генами), влияя на исходы лечения боли. Исследование пациентов с онкологической болью показало, что гетерозиготные пациенты, носители генотипа A118G по гену  $\mu$ -опиоидного рецептора и Val158Met по гену *COMT*, имели лучшее качество анальгезии при обезболивании морфином (потребляли меньше морфина), меньшую частоту тошноты и седации по сравнению с другими группами генотипов. Этот вывод подтверждает важность ген-генного взаимодействия в понимании генетического механизма анальгезии, включая роль *COMT* [139].

Роль вариантов гена *COMT* в перцепции, хронизации боли и ответе на анальгетики на настоящий момент до конца не ясна. Существующие немногочисленные работы по полиморфизму гена *COMT*, доказывающие важность его определения для выбора обезболивания, что требуют дальнейших исследований, которые позволят разобраться, как в сложности полиморфизма гена, так и в сложности боли.

\* \* \*

Аналитический обзор научной литературы показал, что на сегодняшний день стройная система оказания медицинской помощи пациентам, страдающим

хроническими болевыми синдромами не сформирована. Отсутствуют сведения о наличии болевого синдрома и эмоциональных переживаний у пациентов ОРИТ и после транспортировки их в профильное отделение. В отечественной литературе практически не встречаются сообщения о возможности использования шкалы СРОТ у пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ, и описание изменений в скелетных мышцах конечностей у пациентов при длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием. Факторы риска развития хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние, представлены весьма скудно. Очень мало публикаций по количественному сенсорному тестированию пациентов, находящихся в критическом состоянии. Нет четких сведений о факторах риска, влияющих на развитие и тяжесть диализной полиневропатии, и возникновение крампи у пациентов с терминальной стадией ХБП во время диализа. В отечественной научной литературе отсутствует описание влияния полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных.

## **ГЛАВА 2**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в период 2012 по 2021 гг.

На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Дизайн: одноцентровое открытое когортное обсервационное контролируемое проспективное продольное исследование в параллельных группах.

#### **2.1. Эпидемиологические аспекты противоболевой службы**

Эпидемиологические аспекты хронического онкологического болевого синдрома изучались по данным статистических отчетов кабинета противоболевой терапии (КПБТ) Республиканского онкологического диспансера (Петрозаводск), в котором за период с 2012 по 2021 гг. наблюдались более 10000 человек. Из этого количества детально были изучены случайным образом выбранные 400 медицинских карт пациентов, страдающих болевым синдромом, связанным со злокачественным новообразованием. За период с 2013–2017 гг. были проанализированы 15708 выездов бригады для оказания помощи на дому в плановом порядке и при прорывах боли с целью коррекции проводимой анальгетической терапии, назначенной участковым терапевтом, онкологом или врачом кабинета противоболевой терапии, из которых детально изучено 340 медицинских карт.

На базе ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» в 2004 г. была создана группа по лечению хронических болевых синдромов любого генеза и в консультативной поликлинике организован амбулаторный прием пациентов. За период с 2012 по 2020 гг. обследовано 1823 пациента, из которых 1057 (58%) пациентов страдали хроническими болями в спине, 218 (12%) – болевыми полинейропатиями, 182 (10%) – постхирургическими болевыми синдромами (включая фантомный болевой синдром), 36 (2%) – постгерпетической невралгией, 146 (8%) – болевыми синдромами при болезнях соединительной ткани, 183 (10%) – острой болью.

На региональном уровне был создан регистр пациентов с хроническими онкологическим и неонкологическими болевыми синдромами, данные которого были использованы для сбора информации о частоте и распространенности ХБС и патологиях его вызывающих, особенностях течения хронической боли и ее лечения.

Была составлена форма специального «Дневника боли», которая позволяла выявлять интенсивность и продолжительность боли, а также факторы, способствующие её возникновению, отслеживать динамику боли на фоне назначенного лечения, корректировать дозировку принимаемых препаратов, получить сведения о самочувствии пациента и информации о влиянии боли на повседневную жизнь и взаимоотношения с близкими людьми.

## **2.2. Клиническая характеристика больных**

Всего был обследован 691 пациент. Общие характеристики обследованных больных, включенных в основную и контрольную группы, представлены в Таблице 1.

82% пациентов имели сопутствующую патологию, диагностированную в соответствии с классификациями, принятыми в Российской Федерации. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов основной и контрольной групп представлена в Таблице 2.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных больных

Характеристика пациентов	Группа пациентов	
	Основная (n = 691)	Контрольная (n = 496)
Возраст (г.)	58±9,8	60,5±8,4
Пол (м/ж)	347/344	250/246
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28±1,2	27±1,8
ASA II / III	75/121	85/130

ИМТ – индекс массы тела, ASA – классификации Американского общества анестезиологов.

Таблица 2 – Сопутствующая патологии у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p (критерий Пирсона $\chi^2$ )
ИБС (%)	22,8	21,3	> 0,05
Гипертоническая болезнь (%)	41,2	43,4	> 0,05
ХОБЛ (%)	13,2	13,6	> 0,05
ХСН NYHA 1-й кл. (%)	18,6	18,2	> 0,05
ХСН NYHA 2-й кл. (%)	15,4	16,1	> 0,05
Болезни МВС (%)	8,5	7,9	> 0,05
Сахарный диабет (%)	7	7,5	> 0,05

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МВС – мочевыделительная система.

Фактические и эмоциональные переживания у пациентов после перевода из ОРИТ в профильное отделение устанавливали на основании жалоб пациентов, предъявляемых во время пребывания в ОРИТ, на тревогу, болевой синдром, неприятные ощущения, связанные с дренажами и нахождением интубационной трубки в трахее, жажду, голод.

Нейропсихологическое тестирование с оценкой уровня тревоги и депрессии определяли по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Клинические данные анамнеза были собраны из амбулаторной карты пациентов и системы Promed. Для оценки исходных сопутствующих заболеваний использовали индекс коморбидности М. Чарлсон (ИКЧ). Также были зарегистрированы любые хирургические вмешательства или травмы, которые потенциально могли бы вызвать хроническую боль.

### **2.3. Критерии включения и исключения**

**Критерии включения** в исследование: добровольное информированное согласие пациента; возраст 18–75 лет, минимальная длительность пребывания в ОРИТ 3 дня и более, длительность ИВЛ – 48 часов и более, оценка состояния тяжести пациентов на момент поступления по шкале APACHE II  $\geq 7$  баллов.

**Критерии исключения:** нарушение протокола исследования, острое нарушение мозгового кровообращения, травматические повреждения головного и спинного мозга, термическая травма, онкологическая патология, кардиохирургические вмешательства, психические расстройства в анамнезе, отказ или неспособность заполнить опросники.

### **2.4. Оценка артериального давления и частоты сердечных сокращений**

Неинвазивное артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали у пациентов с помощью полифункциональных мониторов с программой, при которой пульсации давления в манжете с помощью тензометрического датчика давления преобразуются в сигнал, который после соответствующей обработки используется для расчета величины давления и ЧСС. ЧСС определяли с помощью монитора пациента с каналом кардиометрии, где проводилось измерение электрического потенциала сердца с помощью электродов, расположенных на поверхности тела пациента. После соответствующей обработки электрические сигналы преобразуются в ЭКГ, которая выводится на дисплей монитора, и используются для расчета ЧСС.



## **2.5. Длительность нахождения пациента в стационаре**

Продолжительность искусственной вентиляции легких определяли как количество дней, в течение которых пациенту требовалась инвазивная респираторная поддержка.

Продолжительность пребывания в ОРИТ определяли как количество полных дней, в течение которых пациент проходил лечение в отделении и реанимации.

Продолжительность пребывания в стационаре определялась как общее количество дней со дня первоначального поступления до выписки из больницы.

## **2.6. Оценка болевого синдрома**

### **2.6.1. Цифровая рейтинговая шкала**

Цифровая рейтинговая шкала (ЧРШ) представляет собой ряд выстроенных в возрастающей последовательности цифр от 0 до 10, где 0 соответствует понятию «нет боли», 10 – «боль настолько сильная, насколько можно представить». Пациент отмечал одну из цифр, наиболее точно отражающую уровень интенсивности его боли.

### **2.6.2. Индекс анальгезии-ноцицепции**

Индекс анальгезии-ноцицепции определяли при помощи аппарата «ANI-Monitor» (MetroDoloris®, Франция), который автоматически рассчитывается как производное от площади, занимаемой изменчивыми интервалами RR в течение дыхательных циклов по отношению к общей площади:

$$ANI = 100 \cdot [\alpha \cdot \text{Площадь под кривой в 1 мин} + \beta] / 12,8,$$

где  $\alpha = 5,1$  и  $\beta = 1,2$  были высчитаны для сохранения баланса между визуальным эффектом влияния дыхания на серию RR и индексом ANI.

Цифровые значения от 0 до 100 (0 – максимальный уровень боли, 100 – отсутствие боли) отображается на дисплее. Зона адекватной анальгезии находится в пределах 50–70. Снижение показателя ANI ниже 50 указывает на

неадекватность обезболивания, а при значениях меньше 30 — на сильную болевую стимуляцию.

### **2.6.3. Шкала оценки боли у пациентов в критическом состоянии**

С целью выявления болевого синдрома у пациентов ОРИТ, находящихся в тяжелом состоянии, на ИВЛ, получающих седативные и анальгетические средства, использовали поведенческую шкалу оценки боли (CROT, Приложение А).

Оценку боли с помощью шкалы CROT осуществляли два независимых исследователя по окончании операции и поступлении в ОРИТ. Боль оценивали в покое, при ноцицептивной процедуре (поворот на бок) и через 30 мин после поворота. Контрольной ненотицептивной процедурой служило неинвазивное измерение артериального давления.

В первый тестовый период (Т1-Т3) пациента оценивали в ранний постнаркозный период, когда он был без сознания с интубационной трубкой в трахее (-5 баллов по шкале седации-ажитации Ричмонда).

Во второй период тестирования (Т4-Т6) пациент был в сознании, но с интубационной трубкой в трахее (0-1 баллов по шкале седации-ажитации Ричмонда). После оценки по шкале CROT пациенту задавали вопрос: «Чувствуете ли Вы боль? Ответьте, да или нет? Кивните!».

Третий период тестирования (Т7-Т9) – пациент в сознании, экстубирован, и, после оценки по шкале CROT, его просили оценить интенсивность своих болевых ощущений по цифровой рейтинговой шкале.

## **2.7. Оценка болевого синдрома, связанного с патологическим состоянием**

### **2.7.1. Оценка болевого синдрома, связанного с критическим состоянием пациента**

Оценка болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии и у больных, перенесших критическое состояние, проходило в три этапа.

На первом этапе в ОРИТ провели анализ переживаний пациентов, переживших критическое состояние у 150 пациентов. Валидизация, адаптация и внедрение шкалы «СРОТ» выполнены на основании наблюдений за течением болезни у 93 пациентов. Определение параметров и характеристик поверхностной интерференционной электронейромиографии (иЭМГ) во время критического состояния выполнено у 29 пациентов.

На втором этапе, при выписке из стационара: изучение количественных и качественных характеристик болевого синдрома, определение статических и динамических параметров количественного сенсорного тестирования, определение сенсорного фенотипа и возможных механизмов болевого синдрома проведено у 112 пациентов.

На третьем этапе была осуществлена оценка формирования хронического болевого синдрома через 6 месяцев (99 пациентов) и 12 месяцев (88 пациентов) после перенесенного критического состояния.

Хронический болевой синдром после перенесенного критического состояния (ХБПИТ) через 6 мес. после выписки из стационара был определен как клинически значимая «новая боль», которая длилась не менее 3–6 мес. и 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 их попросили описать пораженные части тела наглядно на диаграмме тела как при заполнении краткого опросника боли, так и опросника PainDetect.

### **2.7.2. Оценка болевого синдрома, связанного с онкологической патологией**

На первом этапе изучено 196 пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии (стадии II-IV). Все пациенты оперированы в условиях тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола и фентанила, малых субнаркологических доз севофлюрана и миоплегии мивакуриумом. У каждого пациента учитывался интраоперационный расход фентанила в мкг/мин.

В послеоперационном периоде оценивали суточный (мг/сутки) и курсовой (мг/курс) расход морфина.

Второй этап исследования проведен через 12 месяцев. Проанализированы катанамнестические данные, проведено нейроортопедическое обследование (наличие нарушений всех видов чувствительности в ключевых сенсорных точках, исследование объема активных движений во всех суставах с фиксацией степени болевых ощущений), что позволило включить в исследуемую группу для дальнейшего анализа только пациентов с болевым синдромом, обусловленным онкологической патологией и связанным с ней лечением.

Оценка интенсивности боли проводилась по краткому болевому опроснику. Для последующего анализа использовали средний балл выраженности боли по ЧРШ. Для выявления тревоги и депрессии использовали опросник HADS, предназначенный для скринингового выявления признаков тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Нейропатический компонент боли оценивался по опроснику PainDetect. Сенсорный, аффективный и эволюативный компонент боли оценивался по опроснику McGill, подсчитывали ранговый индекс боли по сенсорным (РИБсен) и аффективным характеристикам (РИБафф).

Третий этап исследования включал в себя наблюдение за пациентами с хроническим онкологическим болевым синдромом, нуждавшимися в назначении морфина. Оценивалось потребление морфина в первую неделю, а также отслеживалась степень выраженности центральных побочных эффектов, таких как сонливость, спутанность и галлюцинации.

### **2.7.3. Оценка болевого синдрома у пациентов на программном гемодиализе**

Оценка болевого синдрома была выполнена у 111 пациентов, проходивших курс программного гемодиализа.

Интенсивность крампи оценивали с помощью краткого опросника боли через два часа после начала гемодиализа последовательно в течение трех процедур. Артериальное давление и междиализная прибавка массы тела оценивались в течение трех последовательных процедур диализа.

Междиализную прибавку массы тела определяли по формуле:

$$\text{МДП} = \text{MT1 (кг)} - \text{MT2 (кг)},$$

где: МДП – междиализная прибавка массы тела, MT1 – масса тела после предыдущего гемодиализа, MT2 – масса тела перед последующим гемодиализом.

Для выявления тревоги и депрессии использовали опросник HADS.

Во всей выборке учитывали прием пациентами фосфат-биндеров. Всем пациентам в сыворотке крови определялись концентрации фосфора (P), общего кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ) и паратгормона (ПТГ).

На втором этапе проводилась оценка количественных и качественных характеристик болевого синдрома, определение статических и динамических параметров количественного сенсорного тестирования, определение сенсорного фенотипа и возможных механизмов болевого синдрома

## **2.8. Другие методы оценки боли**

Оценка локализации, интенсивности боли проводилась по краткому болевому опроснику (Приложение Б). Нейропатический компонент боли оценивался по опроснику PainDetect, где сумма менее 12 баллов подразумевала отсутствие нейропатического компонента боли, 12–18 баллов соответствовала неопределенному результату, а 18 баллов и более предполагала нейропатический характер боли. Для детальной оценки болевых ощущений при хроническом болевом синдроме у онкологических больных использовали Опросник McGill. Определения, составляющие структуру опросника, сгруппированы в зависимости от компонента боли, который они описывают (сенсорный, аффективный, эвалюативный).

## **2.9. Инструментальные методы исследования**

### **2.9.1. Интерференционная электронейромиография**

Для оценки функционального состояния скелетных мышц пациентов в критическом состоянии регистрировали поверхностную интерференционную

ЭМГ (иЭМГ). Для регистрации потенциалов отдельных двигательных единиц использовали поверхностные биполярные электроды фирмы «Нейрософт» (Иваново, Россия). Заземляющий электрод обычно укрепляли в области запястья. Соблюдались правила антисептики. Усиление электромиографического сигнала проводили с помощью электромиографов Нейро-МВП-8 (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Запись электромиограммы производили последовательно с четырех мышц верхних и нижних конечностей (левая двуглавая мышца плеча, левая икроножная, правая икроножная, правая двуглавая мышца плеча) на жесткий диск для последующей обработки. На икроножной мышце исследовали медиальную головку. Мышечная активность была произвольной, больного просили напрягать исследуемую мышцу с разной силой. Частота опроса АЦП была 20 КГц, полоса пропускания сигнала 20-1000 Гц. Для обработки иЭМГ брали отрезки длиной 1 с, загружали временные ряды в программу FRACTAN 2.0 ©. Рассчитывали фрактальную размерность ( $D$ ), корреляционную размерность ( $D_c$ ) и корреляционную энтропию ( $K_2$ ). Детрендинг миоэлектрического сигнала не производили.

Регистрировали активность потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ). Идентификацию ДЕ проводили по форме и амплитуде ее потенциала, а также по характерной частоте импульсации. Проанализированы следующие параметры, используемые при изучении любого импульсного процесса: средний межимпульсный интервал –  $X$  (мс); среднюю частоту импульсации –  $f$  (имп/с); длительность и амплитуду ПДДЕ. Контрольную группу составили здоровые испытуемые из базы данных по иЭМГ, подобранные по возрасту и полу ( $n=14$ ).

### 2.9.2. Количественное сенсорное тестирование

Для количественного сенсорного тестирования пользовался нейросенсорный анализатор TSA-II со стандартным термодом 30\*9\*30 мм (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Каждый испытуемый был инструктирован по протоколу процедуры количественного сенсорного тестирования. Оценивали пороги обнаружения холода (CDT); пороги обнаружения тепла (WDT); парадоксальные тепловые

ощущения (PHS); пороги холодовой боли (CPT) и пороги тепловой боли (HPT). Измерения температурных порогов и боли исследовали в ключевых сенсорных точках L<sub>5</sub> на нижней и C<sub>6</sub> на верхней конечностях.

Величина стимулов была стандартная в виде нарастающих восходящих или нисходящих стимулов (1 С/сек). Базовая температура датчика соответствовала температуре комфорта и равнялась 32 °С. Исследование проводилось в комфортном для пациента положении и полной тишине. Во время исследования датчик периодически нагревался до определенной температуры и возвращался к исходной. Испытуемый должен был сообщить исследователю, когда он почувствует нагревание под датчиком. Если за одно нагревание-возвращение к исходному показателю пациент говорил, что ощущал потепление, исследователь нажимает «Да», если по завершению пациент ничего не сообщал, нажимали «Нет». Таким образом, за несколько циклов «нагрев-возвращение к исходной температуре», программа сама определяла порог тепловой чувствительности. Аналогично происходило определение порога холодовой чувствительности, за исключением того, что температура датчика не увеличивалась, а уменьшалась, и затем возвращалась к базовому уровню.

Для определения порога холодовой боли пациенту в руки давали контролирующее устройство, внешне похожее на компьютерную мышь. Датчик начинал охлаждаться и охлаждался до тех пор, пока пациент не нажимал кнопку на контролирующем устройстве. Нажать кнопку пациент должен был тогда, когда почувствует дискомфорт от холода под датчиком. Исследование состояло из пяти циклов «охлаждение» до ощущения боли от холода – возврат к базальной температуре». На основании данных от 5 последовательных циклов с интервалом между циклами 5 секунд, производился расчет порога холодовой боли. Определение порога тепловой боли проводилось аналогично, только температура датчика повышалась до момента остановки пациентом посредством контролирующего устройства.

Определение показателя условной модуляции боли проводилась по методу D. Yarnitsky [101].

## **2.10. Методы биохимического исследования крови**

Содержание С-реактивного белка (СРБ), фосфора и общего кальция в сыворотке крови определяли с помощью биохимического анализатора «Beckman Coulter AU480» (США). Норма СРБ – 0,0-5,0 мг/л, фосфора – 0,7-1,6 ммоль/л, кальция – 2,02-2,6 ммоль/л. На этом же приборе определяли концентрации мочевины и креатинина.

Концентрацию паратгормона в сыворотке крови определяли при помощи иммунохемилюминесцентного анализатора «IMMULITE 2000» (SIEMENS) с использованием реактивов компании производителя. Норма – 1,3-6,8 пмоль/л или 12,25-64.124 пг/мл.

Для оценки состояния минерально-костного обмена в образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией производителя в лаборатории ГБУЗ «Республиканская больница имени В.А. Баранова» проводились определение следующих показателей:

- концентрация FGF23 оценивалась с использованием тест-системы «ELISA Kit for Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)» (Uscscn Life Science Inc. Wuhan) с применением моноклональных антител к полной молекуле FGF23;
- концентрация Klotho – с использованием тест-системы «ELISA Kit for Klotho (KL)» (Uscscn Life Science Inc. Wuhan) с использованием анти-Klotho антител;
- содержание 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д) – с использованием набора IDS OSTEIA 25-Hydroxy Vitamin D (Immunodiagnostic Systems (IDS) Ltd.);
- уровень остеопротегерина (OPG) – с использованием тест-системы «Human Osteoprotegerin Instant ELISA» (eBioscience, North America);
- концентрация активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) – с использованием тест-набора «Bone TRAP Assay» (Immunodiagnostic Systems (IDS) Ltd.);



- содержание сывороточных уровней С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1 типа (CrossLaps) – с использованием набора «Serum CrossLaps ELISA» (Immunodiagnostic Systems (IDS) Ltd.);
- концентрация остеокальцина (OC) – с использованием тест-системы «N-MID Osteocalcin ELISA» (Immunodiagnostic Systems (IDS) Ltd.);
- концентрация С-концевых пропептидов коллагена 1 типа (CICP) – с использованием тест-системы «CICP EIA Kit» (QUIDEL Corporation Specialy Products).

Контроль качества результатов ИФА проводился с использованием внутренних контрольных материалов, предусмотренных тест-системами.

### 2.11. Методы генотипирования

Генотипирование проводилось по полиморфным маркерам гена катехол-о-метилтрансферазы *COMT*: rs4680 (1222G>A, экзон 4 гена *COMT*; миссенс-мутация в кодирующей области, приводит к замене Val158Met в аминокислотной последовательности белка), rs740603 (-4873G>A, интрон 1 гена *COMT*), rs2097603 (-21958A>G, промотор гена *COMT*), rs4633 (186C>T, экзон 3 гена *COMT*; синонимическая мутация в кодирующей области). В названии полиморфного маркера в скобках отражена позиция (номер нуклеотида) однонуклеотидной замены относительно стартового кодона ATG в нуклеотидной последовательности данного гена и альтернативные варианты аллелей.

ДНК выделяли из 700 мкл венозной крови с помощью набора для выделения тотальной ДНК «innuPREP DNA MicroKit» («Analytik Jena», Германия). Генотипирование по изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT* проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе «Maxygene II ThermalCycler» («Axygen», США). Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 2% агарозном геле с использованием прибора для электрофореза «WideMiniSubCell GT» («Bio-Rad», США) и визуализировали с помощью системы «Kodak EDAS 290» («Kodak», США).

Генотипирование выполнено на научном оборудовании Центра коллективного пользования Института биологии – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Контроль качества результатов генетических и лабораторных исследований проводился с использованием внутренних контрольных материалов, предусмотренных тест-системами.

## **2.12. Статистическая обработка**

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, включала описательную статистику, корреляционный анализ, а также параметрические и непараметрические критерии проверки гипотез о статистической достоверности различия двух и более групп. Результаты описательной статистики представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ) для тех показателей, выборочное распределение которых не имело статистически достоверного различия с нормальным законом распределения (критерий Колмогорова – Смирнова и критерий Шапиро – Уилкса). В тех случаях, когда полученное эмпирическое распределение статистически значимо отличалось от нормального закона, результаты описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me (Q1; Q3)$ ). В такой же форме представлены результаты обработки ранговых показателей. Для бинарных переменных были рассчитаны абсолютные (N) и относительные (%) частоты. Поскольку в абсолютном большинстве случаев эмпирические распределения исследуемых показателей статистически значимо отличались от нормального закона, для сравнения двух и более групп использовались непараметрические методы: критерий Манна – Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий Крускала – Уоллиса для сравнения 3-х и более групп. В ходе корреляционного анализа рассчитывался парный коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для проверки статистической значимости различия частот использовался критерий  $\chi^2$ .

Значимость всех рассчитываемых статистических параметров, а также статистическую достоверность гипотез о различии принимали равной 0,05.

Для обработки результатов термального количественного сенсорного тестирования групп использовался один из методов машинного обучения «без учителя», а именно иерархический кластерный анализ (ИКА) методом WARD. Статистический анализ данных проводился средствами программного пакета Statistica v.12, а также с использованием стандартных библиотек и специально написанных скриптов в программной среде R.

### ГЛАВА 3

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДИВШИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

### 3.1. Индекс анальгезии-ноцицепции

Оценка индекса анальгезии-ноцицепции пациентов в возрасте 59,0 [41,0–67,0] лет, которым выполнялись санация трахеобронхиального дерева и повороты на бок.

Изменения показателей индекса анальгезии-ноцицепции, САД и ЧСС при санации трахеобронхиального дерева указаны в Таблице 3.

Таблица 3 – Изменение индекса анальгезии-ноцицепции, САД и ЧСС при санации трахеобронхиального дерева

Показатели	Исходное состояние	На фоне манипуляции	После манипуляции
ANI	65,25±6,4	32,62±3,3*	67,9±5,7
САД, мм рт.ст.	79,73±7,25	97,95±9,33*	80,96±7,96
ЧСС, уд. /мин	83,36±16,31	96,64 ±17,58*	85,91±17,83

ANI – индекс анальгезии-ноцицепции, САД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. \* -  $p < 0,001$  по критерию Манна – Уитни.

Во время санации трахеобронхиального дерева величина индекса анальгезии-ноцицепции уменьшилась на 49,9% ( $p < 0,001$ ). Через 5 мин после прекращения процедуры показатели возрастали до величин, статистически значимо не отличавшихся от исходных. В качестве примера приводим динамику индекса анальгезии-ноцицепции у пациента М. во время процедуры (Рисунок 1).

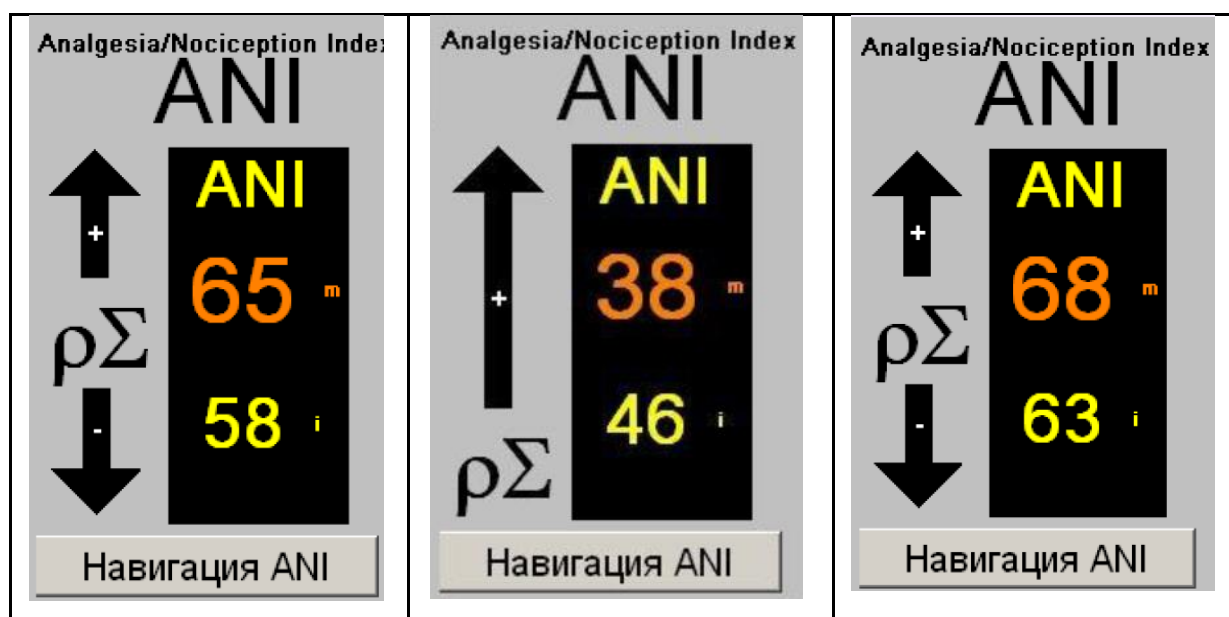


Рисунок 1 – Динамика индекса анальгезии-ноцицепции во время санации трахеобронхиального дерева у пациента М., 51 года

Санация трахеобронхиального дерева сопровождалась статистически достоверным ( $p < 0,001$ ) увеличением САД на 22,85 % и ЧСС – на 15,9%.

Изменения показателей индекса анальгезии-ноцицепции, САД и ЧСС при повороте пациентов на бок представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Изменение индекса анальгезии-ноцицепции, САД и ЧСС при повороте пациентов на бок

Показатели	Исходное состояние	На фоне манипуляции	После манипуляции
ANI	64,55±5,5	38,62±3,6*	66,7±5,1
САД, мм рт.ст.	74,37± 8,7	100,95±9,3*	78,69±9,7
ЧСС, уд./мин	86,6±16,3	98,61±15,8*	80,8±18,8

ANI – индекс анальгезии/ноцицепции, САД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. \* –  $p < 0,001$  по критерию Манна – Уитни.

Во время поворота пациента на бок индекс анальгезии-ноцицепции снижался на 59,8% ( $p < 0,001$ ). Через 5 мин после прекращения процедуры величина индекса

возрастали до значений статистически не отличавшихся от исходных. В качестве примера приводим динамику индекса анальгезии-ноцицепции у пациента Д. во время процедуры (Рисунок 2).

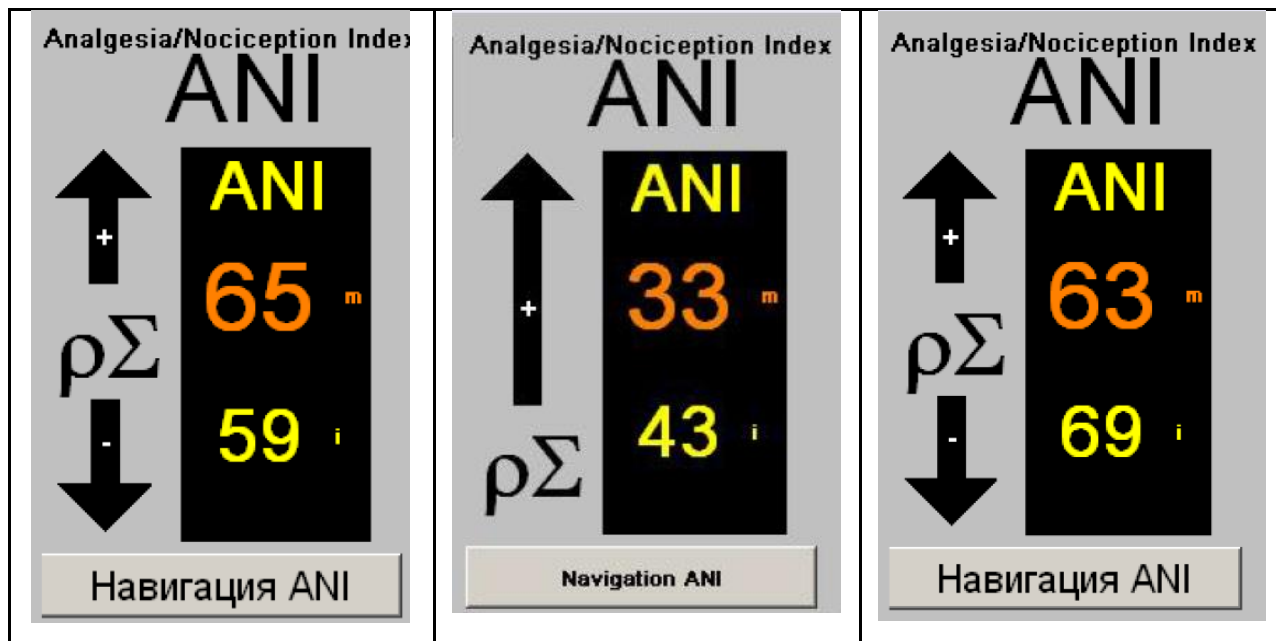


Рисунок 2 – Изменение индекса анальгезии-ноцицепции у пациента Д., 53 лет во время поворота на бок.

Во время поворота пациентов на бок отмечено статистически достоверным ( $p < 0,001$ ) увеличение САД на 35,7% и ЧСС – на 13,8%.

Основной результат этого фрагмента исследования заключается в том, что индекс анальгезии-ноцицепции был эффективен для обнаружения боли во время таких процедур как санация трахеобронхиального дерева и поворотов на бок.

Полученные нами результаты согласуются с результатами С. Broucqsault-Dédrie et al. (2016) [217], которые установили, что индекс анальгезии-ноцицепции эффективен в обнаружении боли у пациентов, находящихся на ИВЛ. Авторы обнаружили, что во время болезненных манипуляций показатели индекса снижались на 20% по сравнению с исходным уровнем. В работе [251] показано, что при санации трахеобронхиального дерева показатели индекса анальгезии-ноцицепции уменьшались на 40% по сравнению с состоянием покоя [251]. По нашим наблюдениям по сравнению с исходными значениями показатели индекса

анальгезии-ноцицепции снизились в среднем на 49,9% во время санации трахеобронхиального дерева и на 59,8% при повороте пациента на бок.

Также как и в исследовании M. Jeanne et al. (2012) [348] мы обнаружили взаимосвязь изменений уровней САД и ЧСС в ответ действие стрессорных раздражителей.

Определенным недостатком индекса анальгезии-ноцицепции является отсутствие возможности дифференцировать степень тяжести боли. Однако недавно было высказано предположение о том, что индекс анальгезии-ноцицепции равный 59 соответствует боли умеренной интенсивности, а индекс анальгезии-ноцицепции равный 57 – выраженной интенсивности боли [27].

В последние годы показана определенная ценность индекса анальгезии-ноцицепции в мониторинге боли у тяжело больных пациентов на ИВЛ и даже высказано предположение о возможности с помощью индекса анальгезии-ноцицепции прогнозировать исход заболевания [192]. На показатели индекса анальгезии-ноцицепции в ОРИТ могут оказывать влияние множество факторов, таких как лекарственные препараты, изменяющие тонус симпатической нервной системы (аналгетики, адреномиметики), шум в ОРИТ и др., что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, определение индекса анальгезии-ноцицепции является простым и неинвазивным методом, не требующим индуцирования болевого стимула. Полученные нами результаты дают все основания полагать, что для выявления боли у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, использование индекса анальгезии-ноцицепции позволяет объективно выявить болевой синдром.

### **3.2. Анализ переживаний пациентов после перевода из ОРИТ**

С целью выявления физических и эмоциональных переживаний пациентами пациентов после перевода из ОРИТ в профильное отделение опрошено 150 больных. Полученные результаты представлены на Рисунке 3.

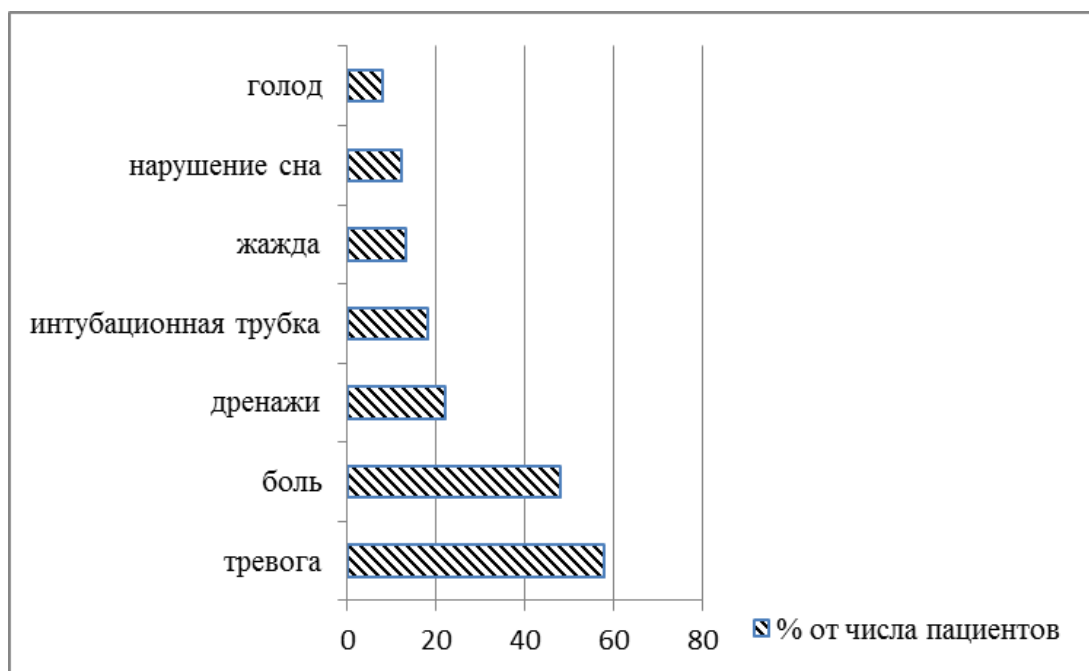


Рисунок 3 – Частота жалоб пациентов, предъявляемых во время пребывания в ОРИТ (в процентах от числа опрошенных).

Установлено, что наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на тревогу (59%) и болевой синдром (50%). Менее часто пациенты жаловались на неприятные ощущения, связанные с дренажами (25%) и нахождением интубационной трубки в трахее (20%). Значительно меньше пациентов беспокоили жажда (15%) и голод (10%).

Полученные нами данные совпадают с результатами работы О. Bienvenu [102], авторы которой выявили, что у 59% пациентов, перенесших критическое состояние, отмечались выраженная тревожность и депрессия. Воспоминания о болях в покое отмечало 40% респондентов [327], а при выполнении различных инвазивных процедур, в том числе во время мероприятий по уходу, о боли уже сообщали 83% пациентов [273].

Показано, что введение, наличие и удаление дренажей в хирургической ране сопровождалось интенсивной болью [278]. По нашим наблюдениям неприятные ощущения, связанные с дренажами отмечены у 25% пациентов.

Так же как и С. Righy et al. (2019) [273] и К. Wu et al. (2018) [267] мы полагаем, что болевой синдром и воспоминание о боли могут играть важную роль



в формировании хронического послеоперационного болевого синдрома, оказывая существенное влияние на качество жизни пациентов, переживших критическое состояние.

По данным N. Stotts et al. (2015) [269] жажда была оценена как один из трех наиболее запоминающихся переживаний у пациентов, находящихся на ИВЛ. В нашей выборке пациентов чувство жажды испытывали 15%, что подтверждает важный вклад этого чувства в общий дискомфорт пациента во время пребывания в ОРИТ.

Боль может стать причиной нарушения сна, что является дополнительным источником стресса, усугубляя негативные воспоминания пациентов [260]. Согласно источникам около 60% пациентов отделений интенсивной терапии сообщали о нарушениях сна в связи с болью, беспокойством и страхом [76]. В нашей выборке о нарушениях сна сообщили только 16% респондентов.

Таким образом, определение состояний, вызывающих дискомфорт, о которых сообщают пациенты сразу же после перевода из отделения интенсивной терапии, дает все основания для разработки наиболее эффективных стратегий их облегчения и профилактики. Тревожность и болевой синдром являлись наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время пребывания в ОРИТ. Обеспечение достаточного обезболивания во время пребывания в отделении интенсивной терапии позволит существенно улучшить качество жизни пациентов.

### **3.3. Значение шкалы СРОТ в ОРИТ**

С целью выявления болевого синдрома у пациентов ОРИТ, находящихся в тяжелом состоянии, на ИВЛ, получающих седативные и анальгетические средства, была апробирована шкала СРОТ. Предварительно шкала СРОТ была адаптирована к русскоязычной среде с учетом этнолингвистических особенностей согласно международным стандартам. Надежность опросника была подтверждена методом «тест-ретест», вычислением коэффициента  $\alpha$  Кронбаха ( $\alpha > 0,8$ ).

В исследовании оценки боли по шкале CROT приняли участие 93 пациента в возрасте 33–74 года, которым выполнялись торакальные вмешательства (лобэктомия, экстирпация пищевода) и операции на верхнем этаже брюшной полости (панкреатодуоденальная резекция, экстирпация желудка) и реконструктивные вмешательства на брюшном отделе аорты.

Среднее значение оценок интенсивности боли по шкале CROT, полученных в трех тестовых периодах, представлены в Таблице 5.

Интенсивность боли по изучаемой шкале во время ноцицептивной процедуры (при повороте) была достоверно выше во всех трех тестовых периодах, что подтверждалось результатами дисперсионного анализа, которые представлены в Таблице 6.

Оценка интенсивности боли по шкале CROT была достоверно выше у пациентов в сознании, чем у некоммуникативных пациентов. В течение третьего периода тестирования, средние баллы интенсивности боли по шкале CROT были значительно выше во время поворота и через 30 мин после ноцицептивной процедуры, чем в покое.

Таблица 5 – Интенсивность боли по шкале CROT

Тестовый период	Процедуры	Оценка
Пациенты без сознания с интубационной трубкой в трахее	T1 в покое	0,55±1,1
	T2 при повороте	2,7±1,35*
	T3 через 30 мин	0,67±0,8
Пациенты в сознании с интубационной трубкой в трахее	T4 в покое	1,21±1,19
	T5 при повороте	3,38±1,39*
	T6 через 30 мин	1,35±1,4
Экстубированные пациенты в сознании	T7 в покое	0,67±0,7
	T8 при повороте	2,79±1,31*
	T9 через 30 мин	0,87±1,03

\*-  $p < 0,01$ .

Таблица 6 – Интенсивность боли по шкале СРОТ и самооценка боли у больных в сознании с интубационной трубкой в трахее

Процедуры	Наличие боли	СРОТ (баллы)	ANOVA	
			F	df
Т4 в покое	Боль есть (n=53)	1,62±1,38	11,83*	(1,92)
	Боли нет (n=41)	0,78±0,85		
Т5 при повороте	Боль есть (n=79)	3,65±1,31	22,18*	(1,95)
	Боли нет (n=15)	2,11±0,9		
Т6 через 30 мин	Боль есть (n=54)	2,07±1,4	37,89*	(1,91)
	Боли нет (n=39)	0,49±0,88		

\* –  $p \leq 0,001$ .

При использовании шкалы СРОТ частота оценок боли увеличилось с  $4,33 \pm 2,32$  до  $12,2 \pm 4,09$  раз, среднее значение количества диагностированных эпизодов боли увеличилось с  $1,13 \pm 1,09$  до  $4,27 \pm 2,01$  ( $P=0,001$ ).

Результаты нашего исследования показали, что тяжелобольные неконтактные пациенты испытывают боль, как в покое, так и таких, казалось бы, безболезненных процедурах (поворот на бок). В предыдущих исследованиях приводились данные о том, что более 50% тяжелобольных пациентов в ОРИТ испытывают боль различной интенсивности [97; 248], что согласуется с результатами нашего исследования: у пациентов без сознания с интубационной трубкой в трахее при повороте составила  $2,7 \pm 1,35$  балла по шкале СРОТ у пациентов в сознании с интубационной трубкой в трахее –  $3,38 \pm 1,39$  балла по шкале СРОТ.

Пациенты в тяжелом состоянии, без сознания, на ИВЛ, получающие седативные и анальгетические средства подвержены высокому риску неадекватного обезболивания [160].

Таким образом, оценка и динамический мониторинг боли в ОРИТ с использованием такого инструмента как шкала СРОТ предоставляет реальную

возможность выявления болевого синдрома. При использовании шкалы CROT выявление болевого синдрома увеличилось в 3 раза по сравнению с типичной практикой. Мы полагаем, что шкалу CROT можно рекомендовать для внедрения в ОРИТ в России у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ.

### 3.4. Влияние реализации шкалы CROT на потребление анальгетиков

Для оценки значимости определения интенсивности боли, количества использованных опиоидов и седативных средств обследовано 54 пациента, у которых использовали шкалу CROT. Контрольную группу, в которой применялись опиоиды и седативные средства по принципу «типичная практика», составили 58 пациентов. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, основной причине госпитализации в ОРИТ и степени органной недостаточности по шкале SOFA (Таблица 7).

Средние дозы анальгетиков и седативных средств, вводимых до и после внедрения шкалы CROT представлены в Таблице 8.

Таблица 7 – Характеристика пациентов

Характеристики	«Типичная практика» (n=58)	Шкала «CROT» (n=54)
Возраст, лет	59,85±17,38	62,1±14,1
Мужчины/женщины	35/23	36/18
Шкала SOFA, баллы	6,65±3,46	6,9±3,8

Анализ данных, приведенных в Таблице 8 показал, что средние эквивалентные дозы опиоидов после внедрения шкалы CROT достоверно ( $p < 0,003$ ) увеличились, в среднем в 2,5 раза. При этом общая доза седативных препаратов осталась без изменений.

В работе J-F Payen et al. (2007) [106] установлено, что только половина пациентов, получавших опиоиды в отделении интенсивной терапии, имели документально подтвержденные оценки боли с помощью различных шкал.

Обезболивание во время инвазивных процедур получали менее чем у 25% пациентов; во время этих процедур доля пациентов с болью значительно увеличилась по сравнению с исходной оценкой боли.

Таблица 8 – Дозы анальгетиков и седативных средств

Препараты	n	До внедрения шкалы СРОТ (n=58) 50 [Q25–Q75]	n	После внедрения шкалы СРОТ (n=54) 50 [Q25–Q75]	p
Фентанил, мкг	38	300 [100–725]	34	775 [313–2712]	0,003
Морфин, мг	20	15 [2–17]	20	30 [17–50]	0,05
Опиоид эквиваленты, сумма	58	27 [11–73]	54	75 [30–258]	0,002
Ацетаминофен, г.	42	3 [1–6]	43	5 [2–9]	0,18
Мидазолам, мг	21	2 [1–3]	25	2 [2–2]	0,35
Пропофол, мг	19	603 [378–1375]	28	418 [118–1513]	0,47

n – количество пациентов, получавших препарат.

В других исследованиях показано, что частота документации исходных показателей боли в ОРИТ весьма низкая [259].

В литературе имеется мнение о том, что поведенческая шкала боли СРОТ является наиболее достоверной и надежной шкалой для мониторинга боли у взрослых пациентов в отделениях интенсивной терапии [92]. Полученные нами результаты указывают на высокую эффективность шкалы СРОТ в своевременном выявлении и, соответственно, купировании болевого синдрома у пациентов, находящихся в ОРИТ.

В исследовании D. Meehan et al. (1995) [31] показано, что пациенты до систематической оценки боли получали значительно больше наркотических анальгетиков в течение трех суток после операции, особенно в 1-й день, в то время как после внедрения систематической оценки – большее количество было

аналгетиков на вторые и третьи сутки, что весьма логично с точки зрения процессов, происходящих в ноцицептивной системе после повреждения.

В нашем исследовании также отмечено увеличение количества вводимых опиоидов в ОРИТ, что было обусловлено улучшением выявления боли.

В работе C.Gélinas et al. (2011) выявлено сокращение расхода наркотических анальгетиков при использовании поведенческой шкалы CROT. Авторы пришли к заключению, о том, что этот эффект был связан с лучшей возможностью отличать боль от других симптомов [185].

В исследовании C. Arbor et al. (2011) показано, что анальгетики назначались реже, а эквивалентные дозы морфина были ниже в группе, где оценивалась боль по шкале CROT, по сравнению с группой без оценки боли. Авторами было обнаружено, что пациенты без регулярной оценки боли получали седативные препараты в два раза чаще [36]. В работе J-F Payen et al. (2009) установлено, что пациенты с регулярной оценкой боли с помощью шкалы CROT получали больше неопиоидных анальгетиков и меньше седативных и снотворных препаратов [249]. В исследовании L. Rose et al. (2013) [51], применение инструмента оценки боли по-разному влияло на введение опиоидов и бензодиазепинов в двух участвовавших ОРИТ. В частности, в отделениях интенсивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний произошло небольшое снижение использования опиоидных анальгетиков и значительное снижение приема бензодиазепинов, в то время как в смешанных отделениях интенсивной терапии использование опиоидных анальгетиков резко возросло, а использование бензодиазепинов не изменилось. Аналогичным образом в исследовании G. Chanques et al. [183] сообщают о значительных изменениях, связанных как с увеличением, так и с уменьшением доз анальгетиков и психоактивных препаратов, но без существенных различий в продолжительной инфузии седативных средств в группе вмешательства. Только доза морфина, вводимая в качестве непрерывной седации, показала тенденцию к повышению в группе вмешательства.

Наконец, в исследованиях J.-F. Payen et al. (2009) и D. Meehan et al. (1995) показано, что пациенты, у которых оценивалась боль, с большей вероятностью получали анальгетики во время болезненных процедур [249; 31].

Таким образом, внедрение шкалы СРОТ улучшило диагностику болевого синдрома, что отразилось на назначении наркотических анальгетиков. При использовании шкалы СРОТ количество наркотических анальгетиков увеличилось в среднем в 2,5 раза.

### **3.5. Изменения в скелетных мышцах конечностей у пациентов после длительного пребывания в ОРИТ**

С целью оценки изменений в скелетных мышцах конечностей у пациентов в критическом состоянии при длительном постельном режиме после перевода из ОРИТ обследовано 29 пациентов (21 мужчина и 8 женщин) в возрасте от 22 до 76 лет (44–52 лет) с длительностью постельного режима – от 7 до 188 дней (24–47 дней) и ИВЛ от 9 до 135 дней (22–45 дней), которым была выполнена поверхностная интерференционная электронейромиография (иЭМГ). Контрольную группу составляли 14 здоровых добровольцев.

Установлено, что все нелинейные параметры, а также частота спектра иЭМГ у больных в критическом состоянии были достоверно меньше по сравнению со здоровыми испытуемыми (Таблица 9).

Средняя частота работы двигательной единицы (ДЕ) составляла 9-10 имп/сек, в контрольной группе –  $9,75 \pm 2,00$  имп/с, средняя длительность потенциала ДЕ – 20-30 мс, в контрольной группе –  $26,7 \pm 0,96$  мс (Таблица 10). При сравнении амплитуды и длительности ПДДЕ получены статистически значимые отличия для трехглавой мышцы плеча.

Еще одним отличием пациентов в критическом состоянии от здоровых людей аналогичного возраста являлось мозаичное сочетание изменений в различных мышцах, а также контралатеральных мышцах справа и слева. Так, у больной В., находившейся в ОРИТ 89 дней (абдоминальный сепсис, ИВЛ), в двуглавой мышце левого плеча наблюдалось увеличение частоты спектра (MNF) до 164 Гц,

фрактальной размерности (D) – до 1,81, корреляционной размерности ( $D_c$ ) – до 5,40, тогда как в двуглавой мышце правого плеча – снижение MNF до 95 Гц, D до 1,70,  $D_c$  до 4,1, при MNF в контрольной группе 120-130 Гц,  $D=1,755$ ,  $D_c=4,5$  (Рисунок 4). Выявленные изменения указывали на возможность одномоментного развития полинейропатии и миопатии в разных конечностях у одного пациента, находящегося в критическом состоянии.

Таблица 9 – Параметры поверхностной интерференционной ЭМГ мышц верхних и нижних конечностей у пациентов ОРИТ

Мышцы	Параметры иЭМГ			
	Фрактальная размерность (D)	Корреляционная размерность( $D_c$ )	Корреляционная энтропия ( $K_2$ )	Частота спектра (MNF, Гц),
Пациенты в критическом состоянии				
Двуглавая мышца плеча	1,728±0,09* (1,723)	4,18±0,79* (4,27)	5,78±2,53* (4,34)	131,03±27,39 * (129,5)
Икроножная мышца	1,764±0,07 (1,774)	4,55±1,17 (4,76)	6,39±2,44 (5,02)	200,56±48,00 (203,0)
Здоровые испытуемые				
Двуглавая мышца плеча	1,749±0,04	4,253±0,34	5,815±2,85	135,90±14,33
Икроножная мышца	1,796±0,021	4,665±0,48	8,637±2,65	216,00±42,12

*Примечание:* представлены средние значения, стандартное отклонение, в скобках – медиана. \* –  $p<0,05$ . Данные по группе здоровых испытуемых рассчитаны на основе исследования А.Ю. Мейгал с соавт. (2012) [9].

При оценке зависимости значений параметров иЭМГ и длительности пребывания в ОРИТ была установлено, что при постельном режиме в течение 7–40 суток показатели ЭМГ были меньше по сравнению с контрольной группой, в течение 41–100 суток значения параметров иЭМГ возрастали, в течение 100 суток и более – значения параметров иЭМГ фрактальной размерности снижались ещё больше,



достигая в среднем величины 1,69 (Таблица 9), что говорит об «упрощении сигнала», обусловленного снижением энергетического обеспечения нейромышечной системы на фоне нарушений микроциркуляции и клеточной дизоксии [202].

Тенденция к увеличению значений нелинейных параметров иЭМГ была выявлена у пациентов, находящихся на ИВЛ, представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Параметры потенциала действия двигательной единицы мышц верхних и нижних конечностей

Мышцы	Параметры ДЕ		
	Частота импulsации (имп/с)	Амплитуда ПДДЕ (мкВ)	Длительность ПДДЕ (мс)
Пациенты в критическом состоянии			
Трехглавая мышца	9,4±1,85	73,02±55,41*	24,27±9,81*
мышца плеча			
Икроножная мышца	7,58±1,65	39,22±116,97	29,74±10,64
Здоровые испытуемые			
Трехглавая мышца	9,75±1,99	112,51 ±77,44*	26,7±06,14*
мышца плеча **			

ПДДЕ – потенциал действия двигательной единицы. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых испытуемых. \*\* – по Е.С.Антроповой и соавт. (2003) [1].

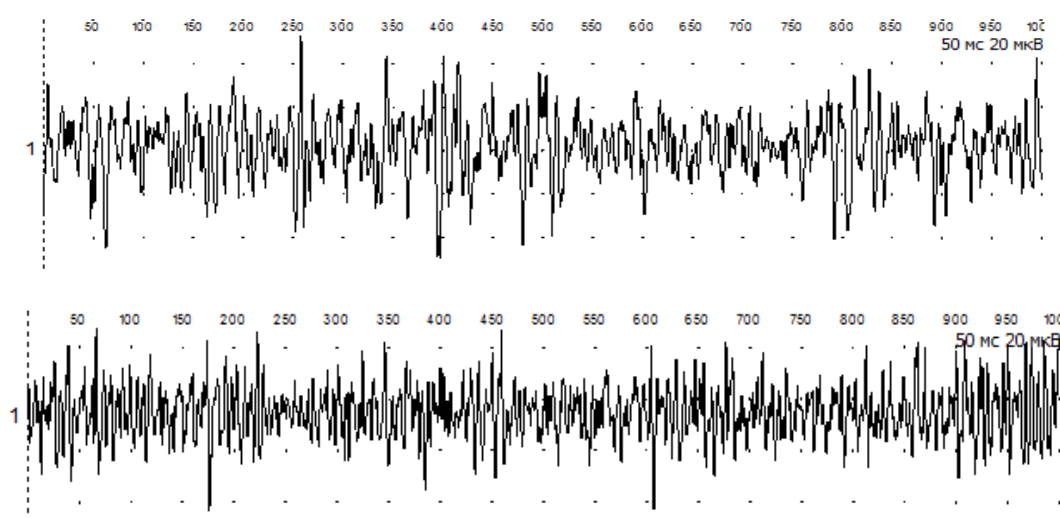


Рисунок 4 – ЭМГ нейропатического (верхняя запись, MNF=94,1 Гц) и миопатического (нижняя запись, MNF=164 Гц) типа правой и левой двуглавых мышц плеча у пациентки В., 51 года.

Электромиографические параметры у больных в критическом состоянии первоначально имели сниженные по сравнению со здоровыми испытуемыми значения, что свидетельствовало об «упрощении» сигнала ЭМГ. Этот факт может быть связан с усилением группирования потенциалов иЭМГ вследствие увеличенной синхронизации импульсации двигательных единиц или с появлением регулярно импульсирующих двигательных единиц с большой амплитудой потенциала действия, характерной для нейропатических изменений.

Визуальное «уплотнение» иЭМГ, наблюдаемое на 41–100 сутки постельного режима, сходное с увеличением количества «турнов» на иЭМГ, может свидетельствовать о наступлении изменений в скелетной мускулатуре миогенного характера. Эти изменения обычно сопровождались ростом значений нелинейных параметров (Рисунок 5).

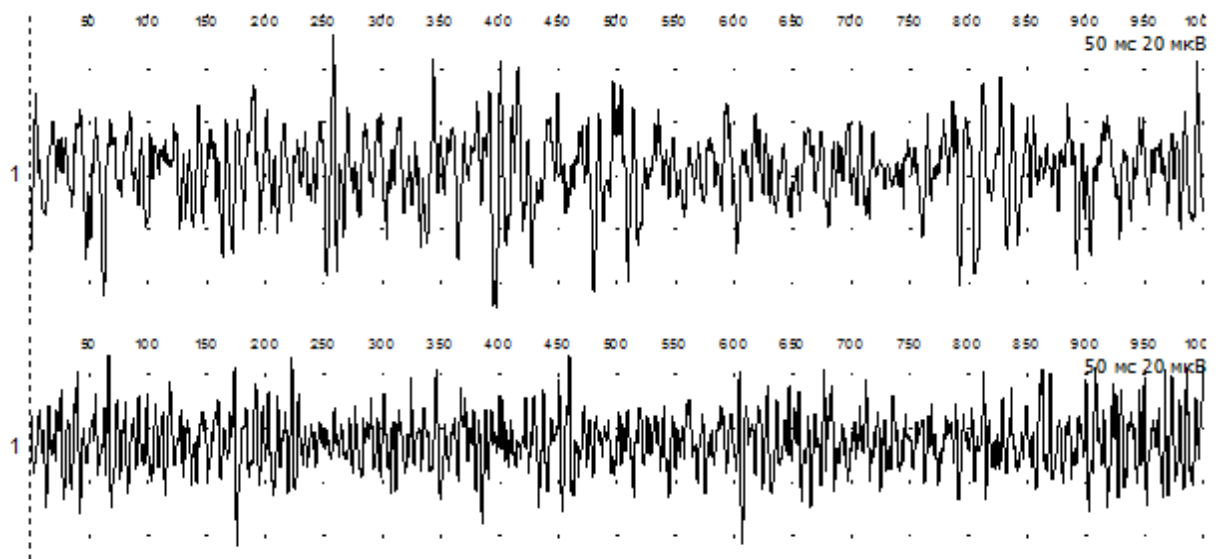


Рисунок 5 – ЭМГ двуглавой мышцы плеча и икроножной у пациента М. 45 лет.

Корреляция между длительностью ИВЛ и нелинейными параметрами иЭМГ оказалась слабой и статистически не значимой, возможно из-за малого количества наблюдений.

Таблица 11 – Параметры ЭМГ мышц конечностей у больных в критическом состоянии в зависимости от длительности постельного режима

Длительность постельного режима (сутки)	Параметры иЭМГ			
	Фрактальная размерность (D)	Корреляционная размерность (Dc)	Корреляционная энтропия (K <sub>2</sub> )	Частота спектра (MNF, Гц),
Двуглавая мышца плеча				
0–0	1,722±0,09 (1,721) *	4,148±0,75 (4,29) *	5,87±2,62 (4,49)	133,06±28,19 (134,0)
41–100	1,752±0,04 (1,735)	4,249±0,88 (4,378)	5,10±1,93 (4,06)	126,52±23,79 (125,25)
100 и более	1,690±0,20 (1,657)	4,252±0,93 (3,812)	7,34±3,13 (4,61)	129,25±37,68 (104,5)
Икроножная мышца				
0–40	1,755±0,08 (1,762)	4,415±1,22 (5,763)	6,40±2,65 (4,818)	191,467±49,44 (198,5)
41–100	1,792±0,02 (1,786)	4,691±0,32 (4,751)	5,65±0,67 (6,056)	243,6±29,34 (254)
100 и более	1,789±0,04 (1,764)	5,019±1,47 (5,201)	7,33±2,55 (9,761)	202,8±43,31 (212)

Примечание: представлены средние значения, стандартное отклонение, в скобках – медиана.\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых испытуемых.

Таблица 12 – Параметры ЭМГ мышц верхних и нижних конечностей у больных в критическом состоянии при разной длительности искусственной вентиляции легких

Длительность ИВЛ (дни)	Параметры иЭМГ			
	Фрактальная размерность (D)	Корреляционная размерность (Dc)	Корреляционная энтропия (K <sub>2</sub> )	Частота спектра (MNF, Гц),
Двуглавая мышца плеча				
0–40	1,722±0,085* (1,721)	4,15±0,75* (4,29)	5,867±2,62* (4,487)	133,06±28,19* (134,0)
41–100	1,749±0,044 (1,744)	4,21±0,98 (4,14)	4,70±1,36 (4,18)	125,22±25,27 (125,0)
100 и более	1,710±0,25 (1,8)	4,77±0,60 (4,41)	7,42±3,24 (4,89)	147,75±25,50 (150,0)
Икроножная мышца				
0–40	1,756±0,07 (1,762)	4,47±1,20 (5,703)	6,47±2,64 (4,82)	195,94±49,439 (198,5)
41–100	1,778±0,04 (1,782)	4,62±0,40 (4,74)	5,41±0,70 (5,05)	218,43±49,47 (215,0)
100 и более	1,794±0,03 (1,786)	4,90±1,78 (4,65)	7,23±2,67 (7,84)	185,0±27,51 (199,0)

*Примечание:* представлены средние значения, стандартное отклонение, в скобках – медиана.\* -  $p < 0,05$  между подгруппой «0-40 дней ИВЛ» и другими подгруппами.

Таблица 13 – Корреляция параметров ЭМГ мышц верхних и нижних конечностей с длительностью искусственной вентиляции легких у больных в ОРИТ

	Фрактальная размерность (D)	Корреляционная размерность (Dc)	Корреляционная энтропия ( $K_2$ )	Частота спектра (MNF, Гц),
Двуглавая мышца плеча				
ИВЛ	-0,046 (p=0,69)	0,219 (p=0,06)	0,019 (p=0,87)	0,029 (p=0,84)
Икроножная мышца				
ИВЛ	0,218 (p=0,18)	0,236 (p=0,14)	0,019 (p=0,87)	0,145 (p=0,49)

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

В целом, отмечалась тенденция, хотя и статистически незначимая, к постепенному увеличению нелинейных параметров ЭМГ по мере увеличения длительности ИВЛ. Наглядным примером данной тенденции является динамическое наблюдение за параметрами ЭМГ у пациента М. на протяжении 135 суток пребывания в ОРИТ. В течение этого времени нелинейные параметры и частота спектра ЭМГ, как двуглавой мышцы плеча, и, в меньшей степени, для икроножной мышцы, смещались в сторону более высоких значений (Таблица 14).

Анализ параметров потенциалов действия двигательных единиц у пациентов в критическом состоянии позволил более определенно судить о процессах, протекающих в двигательной системе при длительном постельном режиме. Данные ЭМГ (параметры иЭМГ и параметры ПДДЕ) заметно различаются между группой больных в критическом состоянии и здоровыми испытуемыми. В частности, фрактальная размерность D в изучаемой группе была меньше в обеих исследованных мышцах по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о большей ритмичности иЭМГ, то есть характеризует саму интерференционную электромиограмму как менее сложную, менее регулярную и более предсказуемую. Потенциалы действия двигательных единиц при

критическом состоянии меньше по амплитуде, чем в группе здоровых испытуемых, что может быть признаком миопатии.

В доступной нам литературе не удалось найти исследований по изучению линейных и нелинейных параметров интерференционной электронейромиограммы у пациентов в критическом состоянии. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором была использована интерференционная электронейромиография с расчётом нелинейных параметров у пациентов в ОРИТ.

Накожная (поверхностная) ЭМГ позволяет судить об активности скелетной мышцы в целом, собирая сигналы активных двигательных единиц с большой территории. Отличительной особенностью данного метода является хорошая воспроизводимость, переносимость, отсутствие учёта дозирования нагрузки и времени сокращения и неинвазивность [313].

Таблица 14 – Параметры ЭМГ мышц конечностей у пациента М., находившегося в течение 135 суток в ОРИТ

Длительность пребывания в ОРИТ	Двуглавая мышца плеча				Икроножная мышца			
	D	Dc	K <sub>2</sub>	f (Гц)	D	Dc	K <sub>2</sub>	f (Гц)
29 дней	1,683	3,757	3,82	96,77	1,783	4,226	4,967	207,0
71 день	1,786	3,951	5,55	117,0	1,727	3,997	7,063	215,5
135 дней	1,829	4,79	8,45	154,0	1,801	4,14	7,561	171,5

*Примечание:* приведены средние значения по 3-4 измерениям.

В группе пациентов в критическом состоянии спектрально-амплитудные параметры были ниже на 30% по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы во всех исследуемых мышцах. С нейрофизиологической точки зрения это может означать, что сигнал интерференционной электромиограммы у пациентов в ОРИТ генерируется меньшим количеством нейронных ансамблей, что, в свою очередь, указывает на наличие некоего синхронизирующего фактора в

активности мотонейронного пула, делая регуляцию менее «энергозатратной» и дает основание для диагностики полинейромиопатии.

Когда пациенты прикованы к постели в течение длительного времени, снижение различных стимулов сопровождается ухудшением системных физиологических функций, в результате которых возникают атрофия мышц и контрактура суставов [211].

Показано, что даже у здоровых людей при кратковременном постельном режиме значительно изменяется объем, размер активность и производительность [129], а также частота импульсации двигательных единиц снижалась примерно на 10% после периода кратковременного постельного режима [73]. По нашим наблюдениям частота импульсации двигательных единиц трехглавой мышцы плеча также снижалась по сравнению с группой контроля.

В динамике параметров и ЭМГ у больных в критическом состоянии наблюдается этапность. Так, в первые две недели наряду с уменьшением фрактальной размерности, свидетельствующей о повышенной синхронизацией двигательных единиц, появляются отдельные «гигантские» потенциалы действия двигательных единиц, характерные для полинейропатии. Далее, в течение 21–100 суток наблюдалось постепенное увеличение всех показателей ЭМГ, что указывало на присоединение миопатического процесса.

В исследовании J. Schwarz et al. (1997) [302] при первоначальном электрофизиологическом обследовании в течение 2–5 дней после поступления в ОРИТ у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции показано снижение амплитуды потенциала действия камбаловидной мышцы, что по мнению авторов, являлось самым ранним электрофизиологическим признаком полинейропатии критических состояний. Электрофизиологическое обследование, выполненные в течение 5 дней после поступления пациентов в ОРИТ, выявило снижение амплитуды мышечной активности у всех пациентов [125].

Таким образом, иЭМГ является эффективным методом верификации изменений в нейромышечной системе у больных в критическом состоянии и может быть использована в качестве скринингового теста перед переводом

пациента из отделения интенсивной терапии. Пациенты с одно- или двусторонним изменением показателей иЭМГ должны направляться к неврологу для дальнейшего обследования и наблюдения. По нашим данным наблюдается зависимость частоты развития полинейромиопатии от длительности госпитализации в ОРИТ. Нейропатия начинает развиваться несколько раньше миопатии. При длительности постельного режима и респираторной поддержки более трех-четырех недель регистрируются изменения характерные для миопатии в нижних конечностях, а изменения характерные для нейропатии – в проксимальных отделах верхних конечностей.

\* \* \*

Определение индекса анальгезии-ноцицепции является простым и неинвазивным методом, не требующим индуцирования болевого стимула, позволяющим объективно выявить боль у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, использование индекса анальгезии-ноцицепции позволяет выявить болевой синдром. Тревожность и болевой синдром являлись наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время пребывания в ОРИТ. Обеспечение достаточного обезболивания во время пребывания в отделении интенсивной терапии позволит существенно улучшить качество жизни пациентов. Высокая частота болевого синдрома в ОРИТ служит основанием для разработки наиболее эффективных стратегий его выявления и лечения. Оценка и динамический мониторинг боли в ОРИТ с использованием шкалы СРОТ предоставляет реальную возможность своевременного выявления болевого синдрома. При использовании шкалы СРОТ выявление болевого синдрома увеличилось в 3 раза по сравнению с типичной практикой, а частота использования наркотических анальгетиков увеличилась в среднем в 2,5 раза. При использовании шкалы СРОТ количество наркотических анальгетиков увеличилось в среднем в 2,5 раза. Шкалу СРОТ можно рекомендовать для внедрения в ОРИТ в России у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ.



Комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной ЭМГ, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют выявить полинейромиопатии у пациентов, перенесших критические состояния.

## ГЛАВА 4

### ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

С целью выявления факторов риска развития хронической боли обследовано 112 человек, среди них 45 (40%) мужчин и 67 (60%) женщин, переживших критическое состояние. В Таблице 15 представлены средние величины по возрастной категории и ряду клинических показателей.

Таблица 15 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Всего пациентов	Среднее (станд. откл.)	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
Возраст (г.)	112	51,9 (16,4)	52,0 (39,0; 64,0)
мужчин/женщин	45/67		
Длительность ОРИТ, сут.	112	23,2 (21,7)	14,5 (8,0; 28,5)
Длительность стационар	112	47,0 (29,7)	40,5 (25,5; 62,0)
Длительность ИВЛ, сут.	112	16,6 (18,4)	9,5 (5,0; 22,0)
СРБ, мг/мл	112	219,5 (100,3)	207,0 (149,5; 288,2)
ИКЧ баллы	112	2,4 (2,5)	2,0 (0,0; 4,5)
APACHE II баллы	112	16,7 (4,9)	16,0 (13,5; 19,0)
SOFA баллы	112	8,5 (2,4)	8,0 (7,0; 10,0)
Коморбидность			
Боль до госпитализации	112	59 (52,7%)	-
Сахарный диабет	112	30 (26,8%)	-
ИКЧ >0 баллы	112	70 (62,5%)	-
Дренажи (количество)			
	0	1	2
Раны и дренажи	7 (6,3%)	104 (92,9%)	1 (0,9%)
Плевральные дренажи	49 (43,8%)	56 (50,0%)	7 (6,3%)

ИКЧ – индекс коморбидности М. Чарлсон.

Полученная выборка была стратифицирована по гендерному признаку на 2 группы, физиологические и клинические характеристики которых представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Распределение выборки пациентов, перенесших критическое состояние по полу

Показатели	Мужчины (n=45)	Женщины (n=67)	p
Возраст (г.)	54,6 (17,2)	50,0 (15,7)	0,142
Длительность ОРИТ, сут.	22,6 (21,2)	23,7 (22,1)	0,880
Длительность стационар, сут.	50,3 (31,2)	44,8 (28,7)	0,347
Длительность ИВЛ, сут.	15,3 (15,1)	17,5 (20,4)	0,903
СРБ, мг/мл	201,2 (95,6)	231,7 (102,3)	0,139
ИКЧ баллы	2,7 (2,5)	2,3 (2,5)	0,325
APACHE II, баллы	16,4 (3,4)	16,8 (5,6)	0,713
SOFA, баллы	8,6 (2,1)	8,4 (2,6)	0,674
Боль до госпитализации	51,1%	53,7%	0,869
Сахарный диабет	28,9%	25,4%	0,683
ИКЧ >0 баллы	66,7%	59,7%	0,455

ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон.

Несмотря на видимые различия средних значений возраста, длительности пребывания на ИВЛ и в стационаре, а также уровень СРБ, при разделении по полу полученные показатели не достигали статистической значимости между группами из-за их высокой вариабельности. Интересным оказалось разделение на подгруппы по наличию/отсутствию хронической боли до госпитализации (Таблица 17).

Статистически значимое различие средних между группами с болью и без боли до госпитализации (t-критерий Стьюдента) было получено для показателей возраста ( $p < 0,0001$ ), ИКЧ ( $p < 0,0001$ ) и APACHE II ( $p = 0,036$ ).

Таблица 17 – Сравнительная таблица результатов в подгруппах  
с наличием/отсутствием боли до госпитализации

Показатели	Боль до госпитализации		p
	Имелась (n=59)	Отсутствовала (n=53)	
Возраст, гг.	59,9 (14,5)	43,0 (13,6)	<0,0001
Длительность ОРИТ, сут.	22,7 (22,4)	23,9 (21,0)	0,241
Длительность стационар, сут.	47,3 (30,0)	46,7 (29,7)	0,910
Длительность ИВЛ, сут	15,2 (18,0)	18,2 (18,9)	0,077
СРБ, мг/мл	216,9 (93,7)	222,3 (108,1)	0,746
ИКЧ, баллы	3,5 (2,5)	1,2 (1,9)	<0,0001
APACHE II баллы	17,6 (5,7)	15,6 (3,4)	0,036
SOFA, баллы	8,6 (2,5)	8,4 (2,3)	0,723

#### 4.1. Распространенность хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние

Через 6 месяцев выборка пациентов, перенесших критическое состояние, была разделена на группы на основе их ответа на первый вопрос краткого опросника боли: «У вас есть боль?». Группа боли включала тех, кто ответил «да», группа без боли включала тех, кто ответил «нет» или чьи оценки по краткому опроснику боли были «0». Через 6 месяцев чуть более чем у половины пациентов (55/99, 55,6%) сформировалась боль (Таблица 18). Полученные результаты указывают на то, что длительность пребывания на ИВЛ и в ОРИТ и, как следствие в стационаре, влияет на формирование боли: у пациента, находящегося в ОРИТ 2 недели и более, имеется значительно бóльшая вероятность развития боли, чем у пациента, переведенного из ОРИТ ранее 2-х недель.

Таблица 18 – Основные показатели пациентов с хроническим болевым синдромом и без хронической боли через 6 месяцев

Характеристики	n	Боль имелаась Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	n	Боль отсутствовала Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	p
*Возраст, лет	55	51,0±14,8*	40	46,5±13,1*	0,113
Длительность ИВЛ, сут.	55	16,0 (7,0; 32,0)	40	5,0 (3,0; 10,0)	<0,0001
Уровень СРБ, сут.	55	223,0 (182,0; 320,0)	40	198,5 (121,8,0; 232,0)	0,026
Длительность нахождения в ОРИТ, сут.	55	22,0 (12,0; 44,0)	40	12,0 (7,0; 16,0)	<0,0001
в стационаре, сут.	55	49,0 (32,0; 68,0)	40	28,0 (19,5; 41,0)	<0,0001

Примечание: \* – результаты представлены для возраста как среднее ± станд. откл.

Через 12 мес. доля пациентов, отмечавших боль, незначительно увеличилась и составила 59,3% (51/86). Различие длительности пребывания на ИВЛ, в ОРИТ в стационаре между пациентами с болью и без боли через 12 месяцев после критического состояния стало еще заметнее (Таблица 19). Так, 75% пациентов без боли находились на ИВЛ 5 дней и менее, тогда как 75% пациентов с болью через 12 месяцев находились на ИВЛ не менее 7 суток.

Возраст не влиял на формирование ХБПИТ через 6 и через 12 мес., в том числе и при стратификации на подгруппы по гендерному признаку. Уровень СРБ, оказался статистически достоверно выше в подгруппе у пациентов с ХБПИТ, причем как через 6, так и через 12 мес.

Хронический болевой синдром через 6 месяцев сформировался у 56% пациентов, через 12 месяцев от хронической боли страдало 59% пациентов, перенесших критическое состояние. На формирование хронического болевого синдрома оказывают влияние наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких, пребывание в ОРИТ и уровень С-реактивного белка.

Таблица 19 – Основные показатели пациентов с хроническим болевым синдромом и без хронической боли через 12 месяцев

БОЛЬ	ДА		НЕТ		p
	N	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) *	N	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )*	
Возраст, * лет	51	48,1±13,8	35	46,6±13,4	0,613
Уровень СРБ, мг/л.	51	230,0 (192,3; 320,0)	35	183,0 (120,0,0; 230,0)	0,018
Длительность ИВЛ сут.	51	18,0 (7,0; 28,0)	35	5,0 (3,0; 5,0)	<0,0001
Длительность ОРИТ, сут.	51	21,0 (14,0; 44,0)	34	10,0 (6,0; 12,0)	<0,0001
Длительность в стационаре, сут.	51	43,0 (32,0; 65,0)	35	24,0 (18,0; 41,0)	<0,0001

Примечание: \* – результаты представлены для возраста как среднее ± станд. откл.

При анализе интенсивности болевого синдрома оказалась интересной связь интенсивности средней боли за последнюю неделю с длительностью ИВЛ, а также через 6 и 12 месяцев после перенесенного критического состояния (Рисунок 6).

#### 4.2. Интенсивность боли

Интенсивность боли в общей выборке не зависела от возраста. Однако у женщин интенсивность средней боли оказалась выше, чем у мужчин: значение p, полученное при проверке нулевой гипотезы о различии средних между группами женщин и мужчин с помощью t-критерия Стьюдента, было получено очень близким критическому значению (0,054) (Таблица 20).

Таблица 20 – Интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале

БОЛЬ	Возраст, лет			$p(ANOVA)$	БОЛЬ	Муж.	Жен.	$p(T)$
	<45	<60	$\geq 60$					
сильная	6,2	5,7	6,5	0,582	сильная	6,5	5,9	0,122
слабая	1,9	1,5	1,8	0,492	слабая	1,9	1,6	0,826
средняя	4,0	3,5	3,8	0,287	средняя	4,0	3,7	0,054

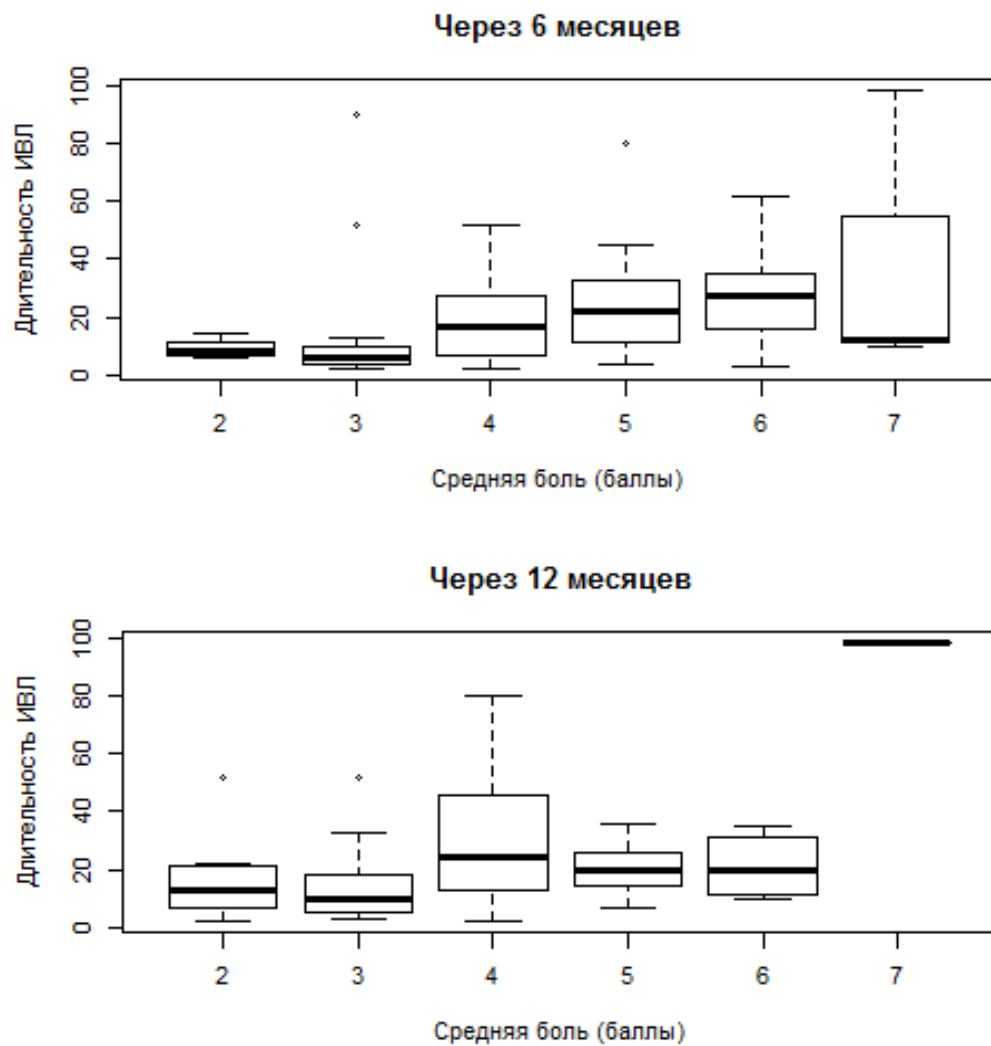


Рисунок 6 – Связь длительности пребывания на ИВЛ с интенсивностью средней боли через 6 и 12 месяцев после критического состояния.

Выявлено достоверное снижение интенсивности боли у всех пациентов с течением времени (Рисунок 7).

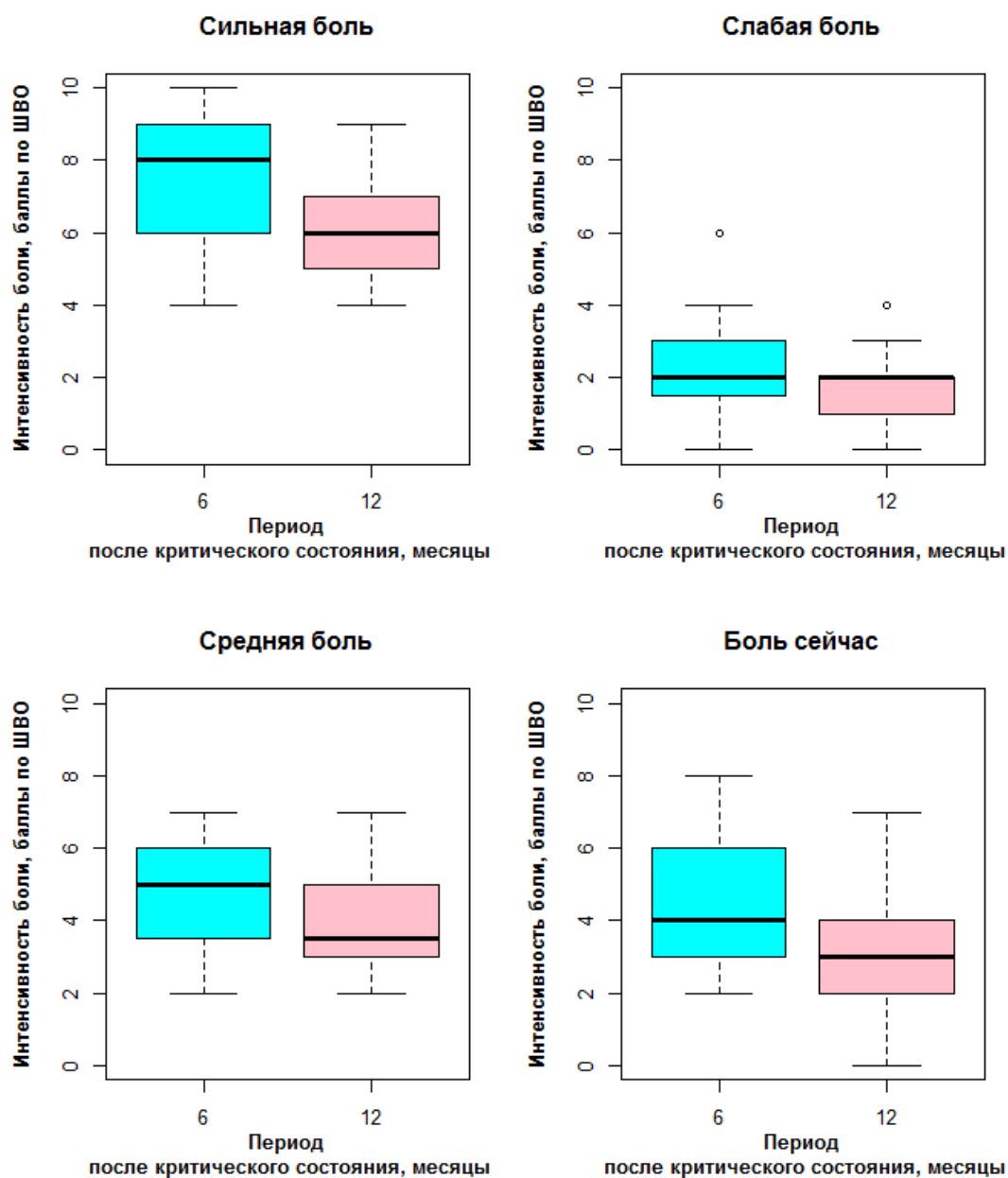


Рисунок 7 – Интенсивность боли через 6 и 12 месяцев (сильная боль  $p < 0,0001$ , слабая боль  $p = 0,010$ , средняя боль  $p = 0,001$ , боль сейчас  $p < 0,0001$ ).

Интенсивность хронической боли не зависела от возраста, а зависела от длительности искусственной вентиляции легких. К концу года наблюдения за пациентами с хронической болью, переживших критическое состояние, интенсивность боли достоверно снижалась.



### 4.3. Локализация боли

Анализируя описание локализации боли на диаграмме тела как по краткому опроснику боли, так и по опроснику PainDetect, было выявлено достаточно частое поражение суставов, причем болевой синдром в суставах сохранялся и через 12 месяцев. Результаты анализа данных представлены в Таблице 21. Оказалось, что длительность ИВЛ оказывает влияние на количество пораженных суставов (Рисунок 8).

Результаты, представленные в Таблице 21, позволяют утверждать, что:

- через 6 месяцев после критического состояния среди пациентов, отмечавших боль, не было ни одного, у кого бы не был поражен хотя бы один плечевой сустав, причем эти суставы поражаются первыми (Рисунок 8). 75% пациентов с поражением одного плечевого сустава находились на ИВЛ менее 2-х недель, тогда как 75% пациентов с поражением 2-х плечевых суставов находились на ИВЛ более 2-х недель.
- у более, чем у половины (32/55, 58,2%) пациентов с болью были поражены оба плеча;
- тазобедренные суставы начинают поражаться через 3-х недель на ИВЛ, приводя к поражению одного сустава, более 3-х недель – к поражению двух.
- локтевые суставы страдали менее всего (34/55, 61,2%);
- поражение 2-х суставов любой локализации отмечается при длительности ИВЛ более 2-х недель.

На Рисунке 8 показана зависимость влияния длительности ИВЛ и числа пораженных суставов, которая прослеживалась и через 12 месяцев, после перенесенного критического состояния.

У пациентов с хронической болью наличие плеврального дренажа достоверно влияло на частоту формирования боли (Таблица 22).

Таблица 21 – Средняя длительность ИВЛ (сутки) и ее связь с локализацией  
и количеством пораженных суставов

Пораженный сустав	Число пораженных суставов через 6 месяцев						p
	0		1		2		
	n	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	n	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
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
	Число пораженных суставов через 12 месяцев						
	n	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	N	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	n	ИВЛ, сут. Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Плечевой	2	-	20	7,0 (5,0; 12,5)	30	22,0 (16,0; 33,0)	<0,0001
Тазобедренный	21	18,0 (7,0; 30,0)	18	12,0 (5,0; 18,0)	13	28,0 (18,0; 36,0)	0,002
Коленный	27	12,0 (6,5; 24,0)	12	15,0 (9,0; 18,0)	13	28,0 (20,0; 52,0)	0,0001
Локтевой	43	18,0 (7,0; 26,0)	8	11,0 (6,5; 31,5)	1	-	-

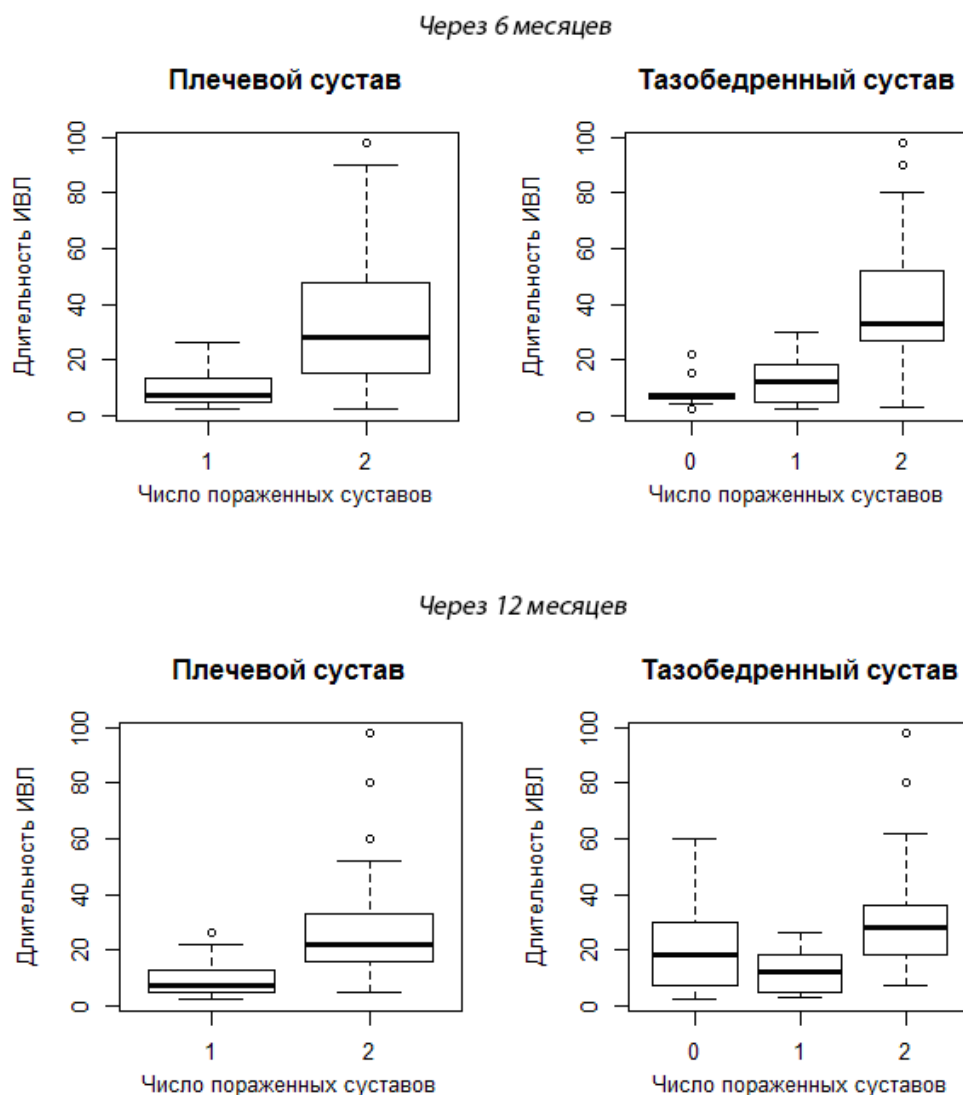


Рисунок 8 – Связь длительности ИВЛ с количеством пораженных суставов.

Сенсорные характеристики болевого синдрома были изучены с помощью опросника PainDetect с последующим анализом сенсорного фенотипа боли.

Вся выборка была стратифицирована на 3 группы по значению PainDetect у пациентов: <12, 12–17, 18 баллов и более. Результаты сравнения средних значений дескрипторов фенотипа боли представлены в Таблице 23, а также на Рисунке 9. Различия средних значений всех сравниваемых показателей были статистически значимы на уровне 0,0001 (Таблица 23).

Таблица 22 – Наличие дренажей и влияние на формирование боли у пациентов с хроническим болевым синдромом и без хронической боли через 6 месяцев

Возраст, лет	Всего (n=99)	Боль имеется (n =59)		Боль отсутствует (n =40)		p
		Среднее	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Среднее	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
	49±14,2	51,0±14,8*	51,0 (39,0; 64,0)	46,5±13,1*	47,0 (34,0; 57,0)	0,113
Дренажи						
нет	6 (6,0%)	2	3,40%	4	10,00%	
1 дренаж	92 (92,9%)	56	94,90%	36	90,0%	0,293
2 дренажа	1 (1,0%)	1	1,70%	0	0,0%	
Плевральные дренажи						
нет	44 (44,4%)	20	33,90%	24	60,00%	
1 дренаж	48 (48,5%)	34	57,60%	14	35,50%	0,036
2 дренажа	7 (7,0%)	5	8,50%	2	5,00%	

Таблица 23 – Средние значения дескрипторов качественных характеристик боли по PainDetect

<i>MEAN</i>	PD<12	PD: 12–17	PD≥18	<i>p(ANOVA)</i>
жжение	1,4	3,2	3,4	<0,0001
покалывание	0,8	1,5	3,4	<0,0001
боль при прикосновении	0,0	0,8	4,0	<0,0001
атаки	0,3	1,2	3,1	<0,0001
температур	0,9	3,5	1,6	<0,0001
онемение	0,3	1,1	4,1	<0,0001
боль при надавливании	0,5	1,8	3,3	<0,0001

На Рисунке 9 представлены сенсорные фенотипы, составленные по средним значениям дескрипторов по опроснику PainDetect в зависимости от суммы баллов. Сумма баллов менее 12 была у 52% пациентов, подразумевая отсутствие нейропатического компонента боли. У 12% больных сумма баллов 12–18 соответствовала неопределенному результату, а 34% набрали 18 и более баллов, что не исключает наличие нейропатического характера боли.

С ростом баллов по опроснику PainDetect изменялось соотношение в симптомах стимулзависимой и стимулнезависимой боли. Выраженность сенсорных характеристик, указывающая на изменение чувствительности с преобладанием деафферентационного компонента, увеличивается с ростом общего балла по PainDetect.

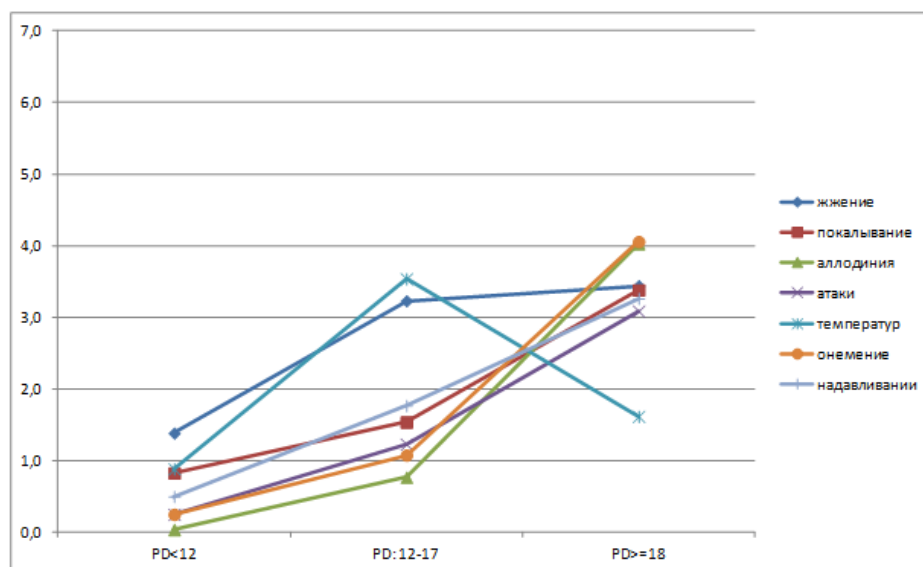


Рисунок 9 – Средние значения по дескрипторам качественных характеристик боли опросника PainDetect в зависимости от суммы баллов.

Сравнение средних значений интенсивности боли между группами, образованными стратификацией по баллам шкалы PainDetect выявило статистически значимые различия по всем показателям между всеми 3 группами (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение средних значений интенсивности боли с суммой баллов по PainDetect

Mean	PD<12	PD: 12–17	PD>=18	p(ANOVA)
сильная	3,5	7,0	8,7	<0,0001
слабая	0,7	2,2	2,7	<0,0001
средняя	2,4	4,1	5,3	<0,0001
сейчас	1,2	3,4	5,4	<0,0001

Прослежена четкая связь между длительностью искусственной вентиляции легких и поражением суставов, причём количество вовлеченных в болевой синдром суставов прогрессивно увеличивается по мере увеличения длительности респираторной поддержки. По опроснику PainDetect 34% пациента набрали

количество баллов, указывающих на возможный нейропатический компонент боли, причем увеличение суммы баллов по PainDetect сопровождается увеличением интенсивности боли и формированием деафферентационного фенотипа боли.

#### 4.4. Тревога и депрессия

В нашей выборке пациенты в целом находились в состоянии умеренно-выраженной тревоги и депрессии. Эти показатели снижались через 12 месяцев наблюдения. На Рисунке 10 отражена динамика показателей по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

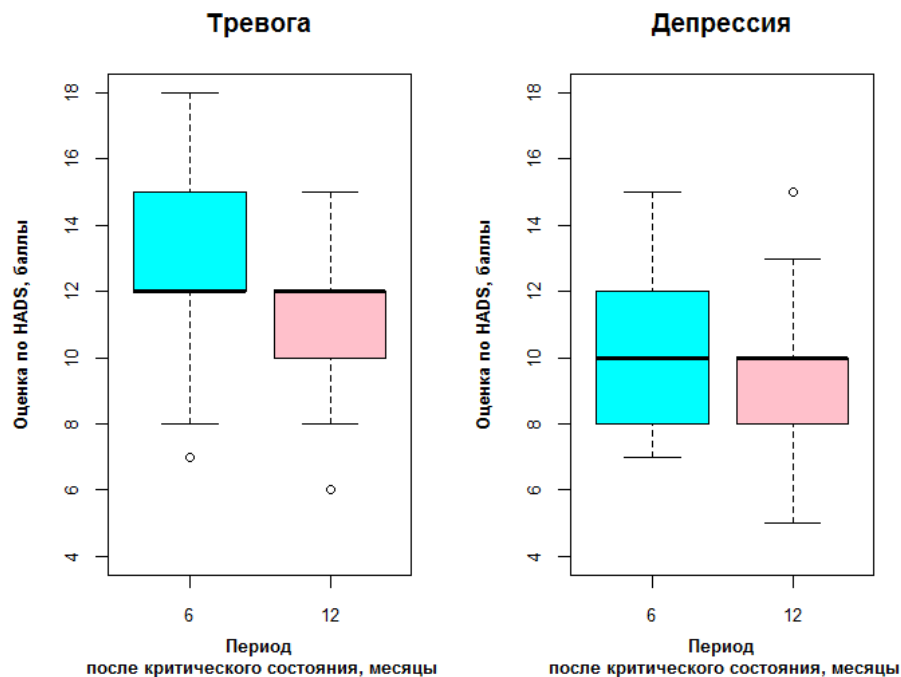


Рисунок 10 – Динамика показателей по опроснику HADS через 6 и 12 месяцев после критического состояния (тревога  $p=0,0002$ ; депрессия  $p=0,002$ ).

У пациентов с хроническим болевым синдромом наличие тревоги и депрессии может являться отягощающим фактором, влияющим на формирование боли. Таким образом, определение факторов риска депрессии при выписке из интенсивной терапии представляется решающим фактором, определяющим стратегию облегчения боли.

#### 4.5. Прогнозирование риска развития хронической боли у пациентов перенесших критическое состояние

Для анализа информативности выбранных показателей в отношении прогнозирования риска развития боли был применен метод пошаговой логистической регрессии (backward). Откликом являлась бинарная переменная «боль через 6 месяцев после выписки» (1 – наличие боли, 0 – отсутствие боли). Список исходно отобранных независимых переменных составляли: возраст, пол, длительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОРИТ, уровень С-реактивного белка, наличие сахарного диабета любого типа в анамнезе, оценка по шкалам APACHE II, SOFA.

Поскольку длительность пребывания на ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ тесно коррелировали, были исследованы 2 варианта моделей – с ИВЛ без ОРИТ и с ОРИТ без ИВЛ.

Вариант 1.

Отклик: боль через 6 месяцев (0/1).

На начальном этапе расчетной процедуры прогностическая модель включала следующие *независимые переменные*: возраст, пол, длительность на ИВЛ (в сутках), уровень С-реактивного белка, наличие сахарного диабета любого типа в анамнезе, оценка по шкалам APACHE, SOFA.

В результате оптимизации, проведенной методом пошаговой логистической регрессии, наилучшее значение параметра AIC = 115,92 было достигнуто при исключении всех исходно выбранных показателей, кроме «Длительности пребывания на ИВЛ».

Таким образом, была получена прогностическая формула для отношения шансов боли через 6 месяцев:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,864 + 0,079 \times \text{Длительность ИВЛ})$$

Оба коэффициента статистически значимы: для сдвига и коэффициента при единственной оставшейся переменной были получены  $p=0,0012$  и  $p=0,0008$  соответственно.



Исследование прогностической ценности полученной формулы проводилось с помощью анализа ROC-кривой, построенной на той же выборке. Для классификации точка отсечения (Cutoff) была определена как значение вероятности Боли через 6 месяцев, рассчитанной по отношению шансов, в которой параметр точности (Accuracy [Асс]) прогноза была максимальной (Рисунок 11). В нашем случае  $Cutoff = 0,479$  при  $Асс = 0,719$ .

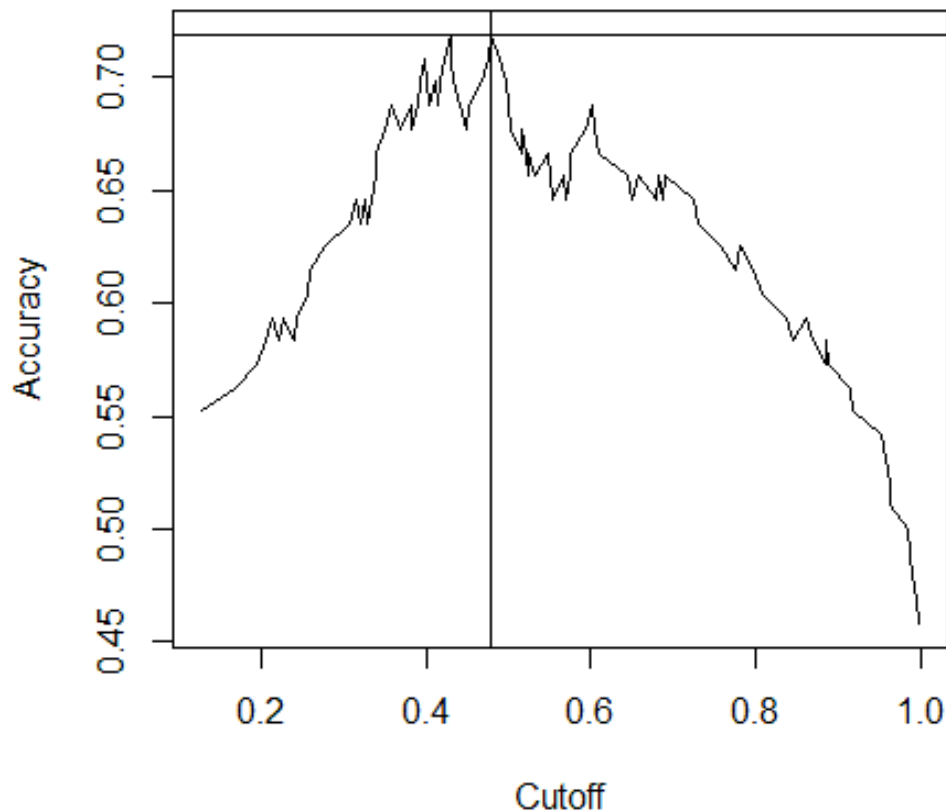


Рисунок 11 – Наилучшая точность полученной прогностической модели (71.9%) и соответствующая ей точка отсечения (0,479).

Таким образом, при получении расчетной вероятности менее 0,479, пациент должен быть отнесен к группе с низким риском развития боли. В случае вероятности, равной 0,479 и выше – к группе с высоким риском развития боли через 6 месяцев. Точность прогноза при такой классификации составляет 71,9%.

Площадь под кривой  $AUC = 0,771$  (Рисунок 12), что указывает на удовлетворительную прогностическую ценность модели.

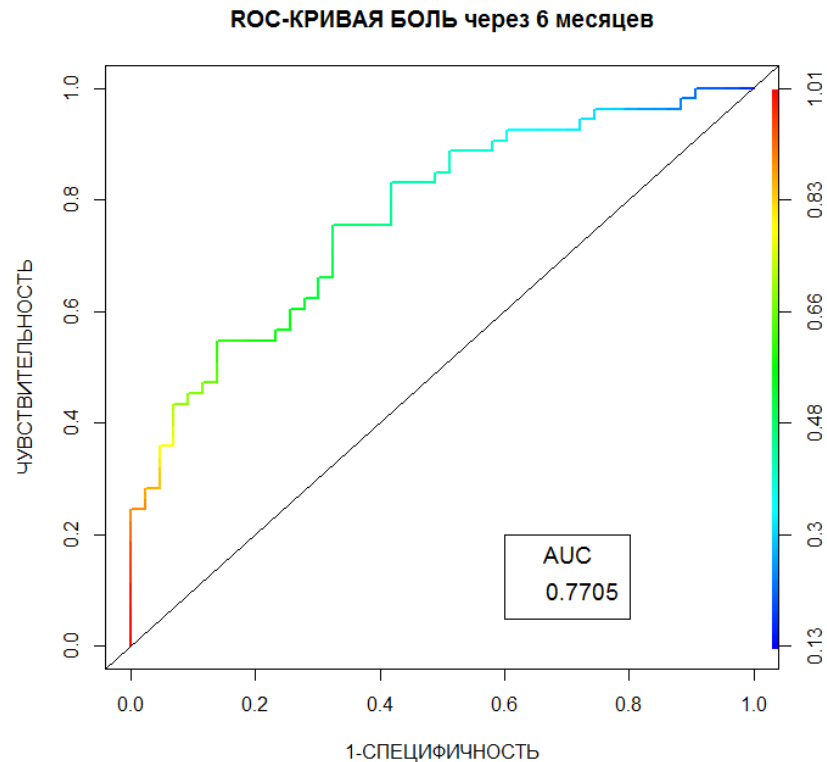


Рисунок 12 – ROC-кривая и величина соответствующей AUC полученной прогностической модели развития хронической боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших критическое состояние.

Согласно данным логистического регрессионного анализа главным прогностическим фактором риска развития хронического болевого синдрома у пациентов перенесших критическое состояние является длительность искусственной вентиляции легких.

Хроническая боль все чаще признается проблемой у лиц, переживших критическое состояние [188]. Существуют противоречивые данные о частоте возникновения хронической боли.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что половина всех респондентов все еще испытывает боль, по крайней мере, через 6 мес. и 12 мес. после выписки из ОРИТ. Это согласуется с исследованием немецких коллег, в котором сообщалось, что 56% пациентов сообщили о боли через 2 года после выписки из ОИТ [48]. По нашим данным через 12 месяцев количество пациентов, страдающих от боли несколько больше – 59%. По данным многих исследователей

[87; 58; 277] частота послеоперационной хронической боли снижается со временем, но, на наш взгляд, это утверждение касается хронической послеоперационной боли и неприменимо к хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние (ХБПИТ).

Мнения о влиянии возраста на развитие ХБПИТ неоднозначны. Так, в работах M.Choiniere и S.Eachempati [271, 124] показано, что более молодой возраст был связан с более высоким риском ХБПИТ. Напротив, в исследовании C. Battle (2013) обнаружено, что именно пожилой возраст связан с ХБПИТ [48]. В изученной нами выборке мы не получили достоверной связи и возраста.

В нашем исследовании не получено достоверной связи формирования боли с полом пациентов. Сходные результаты были получены в исследовании C. Battle [48], хотя литературные данные указывают на то, что у женщин более высокий риск развития хронической боли и более высокая болевая чувствительность [47; 276].

По данным исследования A. Gerth et al. (2019) [74] у пациентов, перенесших критическое состояние, симптомы тревоги и депрессии были на уровне 3,0 (1,0–6,0) и 1,0 (0–4) баллов по шкале HADS соответственно. В долевого эквиваленте 80% не имели симптомов тревоги, в то время как 20% имели клинически значимые симптомы и 86% выживших не сообщили о симптомах депрессии, тогда как у 14% были клинически значимые симптомы. В нашей выборке большинство пациентов с хронической болью страдали от умеренно-выраженной тревоги и депрессии. Вероятнее всего такие противоречивые результаты являются следствием разнородности изучаемых выборок.

В тоже время связь между тяжестью депрессии и хронической боли была четко установлена в более детальном исследовании M.Boede (2021), специально посвященном траектории развития депрессии и её влиянии на болевой синдром в течение года у пациентов, перенесших критическое состояние [337]. На выборке 224 пациента, переживших критическое состояние было показано три траектории течения депрессии в течение года наблюдения. В первую, самую многочисленную группу (68%) вошли пациенты с легкими депрессивными симптомами,

обнаруженными через месяц после выписки из ОРИТ. Клинические симптомы исчезли через 6 месяцев наблюдения. Второй группе пациентов (12%) через 1 месяц после выписки из ОРИТ была диагностирована тяжелая депрессия, симптомы которой сохранялись в течение года. Пациенты третьей группы (20%) имели серьезные депрессивные симптомы через 1 месяц после выписки, но полностью восстановились через год. Это исследование подтверждает наши данные, о том, что симптомы депрессии достоверно уменьшаются в течение года у пациентов, перенесших критическое состояние. В недавнем систематическом обзоре [246] сделан вывод, что сопутствующая боль и депрессия взаимодействуют друг с другом, приводят к утяжелению течения друг друга. Это согласуется с большим проспективным когортным исследованием [35], где около пяти тысяч пациентов, пережившие критическое состояние были обследованы с помощью установленных анкет на предмет депрессии, тревоги и посттравматического стрессового расстройства. Наличие одного психического расстройства было связано с 65% вероятностью одновременного возникновения с симптомами одного из двух других расстройств.

По нашим данным максимальные уровни СРБ во время пребывания в отделении интенсивной терапии являются отягощающим фактором и связаны с повышенным риском ХБПИТ. При сравнении пациентов с хронической болью и без неё получено достоверное повышение уровня СРБ в группе с болевым синдромом. При проведении кластерного анализа достоверных различий по этому показателю получено не было, что позволяет предположить отсутствие явной взаимосвязи показателей КСТ с уровнем СРБ.

В исследовании С. Battle диагноз сепсиса был значимым независимым предиктором развития боли через 6 мес. после выписки из ОРИТ [48]. Возможно, что оба фактора, сепсис и С-реактивный белок, при определенном сочетании могут играть роль в более частом формировании хронической боли. Однако исследование Р. Baumbach [270] было специально разработано для оценки роли тяжелого сепсиса и септического шока в формировании хронической боли после перенесенного критического состояния. Результаты не различались между

пациентами с сепсисом и «несептическими» заболеваниями через 6 месяцев после выписки из ОИТ. Это подтверждает исследование С. Granja (2004) [280], в котором сравнивали продолжительность и качество жизни выживших после сепсиса и травмы пациентов интенсивной терапии. Было установлено, что пациенты с сепсисом по сравнению с пациентами с травмами существенно не различаются с точки зрения качества жизни через 2 года после выписки из отделения интенсивной терапии.

В работе D.Griffith (2016) была изучена связь воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, со степенью физической активности по шкале Ривермид через 3 месяца после выписки из ОРИТ [316]. Авторы установили, что более низкий индекс мобильности был связан с более высоким уровнем С-реактивного белка даже после поправки на тяжесть острого заболевания и ранее существовавшие сопутствующие заболевания. По данным Н. Choi. (2019) показатели боли по шкале вербальных оценок, потребление опиоидов и адъювантных препаратов у пациентов после обширных лапароскопических вмешательств были положительно связаны с послеоперационными уровнями С-реактивного белка и степенью повышения его уровней на 2–3 дни послеоперационного периода. Эти результаты не только дополняют результаты предыдущих исследований, которые показали, что уровень С-реактивного белка является клиническим маркером, связанным с выраженностью системного воспалительного ответа, но также возможно показывает, что уровень СРБ может отражать исход боли [261].

В нашей работе, как и в исследовании С. Battle [50], не установлено связи тяжести заболевания по шкале APACHE II и ХБПНТ, но, тем не менее, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, и требуют дальнейшего изучения. Результаты исследования А. Langerud (2018) [274] показали, что более тяжелое течение критического состояния (время искусственной вентиляции легких > 12 дней, высокий балл по шкале SAPS II и SOFA) может прогнозировать риск развития хронической боли через год после выписки. Это не единственное исследование, установившее связь между ИВЛ и длительностью пребывания в стационаре с хронической болью после выписки из

отделения интенсивной терапии. Исследование M.Boyle (2004) [323] показывает, что каждые дополнительные 10 часов вентиляции и каждые дополнительные 10 дней пребывания в ОРИТ были связаны с повышенным риском хронической боли на 10% и 27% соответственно. С поправкой на категорию госпитализации, возраст и пол, часы вентиляции и продолжительность госпитализации оказались значимыми предикторами развития хронической боли. Тем не менее, мнения относительно развития хронической боли в зависимости от длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ неоднозначны. С. Battle (2013) считает, что продолжительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ являются значимыми факторами риска развития хронической боли [48]. В то же время, в более раннем исследовании T.Timmers (2011) [206] продолжительность пребывания в ОРИТ и искусственной вентиляции легких не являлись значимыми факторами риска хронической боли. Результаты наших наблюдений показали, что именно длительность респираторной поддержки и пребывание в отделении интенсивной терапии являются значимыми факторами риска хронической боли у выживших пациентов. Этот факт доказал проведенный регрессионный анализ.

Р. Vaumbach (2016) [270] обнаружил более высокий риск ХБПИТ у пациентов, оперированных более чем два раза во время госпитализации в ОРИТ. Однако в нашем исследовании хирургическое вмешательство не было существенно связано с ХБПИТ, возможно потому, что вся выборка состояла из пациентов хирургического профиля.

Существует немного исследований, в которых изучаются конкретные части тела, пострадавшие от боли у пациентов, перенесших критическое состояние. В нашей работе частота поражений суставов, особенно плечевого сустава, оказалась высокой – 86%. Аналогичные данные были получены в исследовании O. Gustafson (2018) [301]. Общая распространенность боли в плече среди выживших в ОРИТ, обследованных через 3 и 6 мес., составляла 45 (73%) из 62 и 41(67%) из 61, соответственно. Из них большинство имели двустороннее проявление, что составило 31 (76%) из 41 пациента в течение 6 месяцев. Доля пациентов с

дисфункцией верхних конечностей была одинаковой через 3 и 6 месяцев, 48% (30/62) и 46% (28/61), соответственно.

При изучении изменений в интерференционной электронейромиограмме у исследуемой группы пациентов были получены достоверные изменения, характерные для миопатии, позволившие объяснить развитие боли в суставах.

Эти новые данные подтверждают, что боли в плече после критического состояния – это не просто краткосрочная проблема, а нарушение, которое сохраняется у пациентов в течение нескольких месяцев после выписки из стационара. Возможные факторы, способствующие возникновению боли в плече, могут включать нежелание пациента или неспособность двигать плечами из-за расположения центрального венозного катетера, диализного катетера и шлангов аппарата ИВЛ. Другой возможной причиной боли в плече является отсутствие мышечного тонуса во время критического состояния. Плечо потенциально подвергается чрезмерной нагрузке во время часто выполняемых процедур ухода, таких как перестилание, повороты для дренирования мокроты. Принятие во внимание этого факта должно учитываться в обеспечении надлежащего ухода за этой группой пациентов.

По данным А. Langerud (2018) [274] через год после выписки из отделения интенсивной терапии наиболее частой локализацией болевого синдрома помимо плечевого сустава были боли в коленных и тазобедренных суставах. В этом исследовании сообщалось о высокой частоте хронической абдоминальной боли, что возможно связано с особенностью выборки. Наконец, эта группа исследователей также пришла к выводу, что наиболее частая 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, и обусловленные им инвазивные процедуры и особенности ухода за пациентами в ОРИТ.

Открытым остается вопрос о временной «эволюции» хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, поскольку ее распространенность редко анализируется дольше одного года после выписки

из реанимации В. Cuthbertson et al. (2010) [279] провели 5-летнее когортное исследование, которое позволило получить более полное представление о временной эволюции боли. Это исследование продемонстрировало снижение всех физических аспектов качества жизни, включая болевой синдром через 3 месяца после выписки из интенсивной терапии, после чего в течение первого года следует медленное улучшение, достигающее уровня, существовавшего до критического состояния. Однако позже, между 2,5 и 5 годами после выписки из ОРИТ, происходит заметное достоверное падение баллов по физическим аспектам качества жизни при сравнении с общей популяцией.

В исследовании Р. Vaumbach (2016) [270] 45% пациентов с хроническим болевым синдромом через 6 месяцев 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 отделений интенсивной терапии (септические и несептические) сообщали о значительно более высоких уровнях средней боли как при выписке из стационара, так и через 6 месяцев, что подчеркивает более высокую интенсивность боли у переживших критическое состояние, чем у населения в целом. В нашем наблюдении частота сильной боли снижалась через год, но увеличивалась частота болевого синдрома средней интенсивности.

По данным С. Battle (2013) [48] существовавшая ранее хроническая боль до поступления в ОРИТ не представляла риска как фактор хронической боли после выписки из отделения интенсивной терапии. Однако в работе Р. Vaumbach (2016) [270] 17% пациентов с ранее существовавшей хронической болью сообщили о новых источниках боли после перенесенного критического состояния. В нашей выборке более чем половина пациентов с ХБПИТ в анамнезе имела указание на наличие хронического болевого синдрома по данным медицинской документации. Эти пациенты имели достоверно более высокие баллы по шкале APACHE II и индексу коморбидности М. Чарлсон.

Хронический болевой синдром через 6 месяцев сформировался у 56% пациентов, через 12 месяцев от хронической боли страдало 59% пациентов,



перенесших критическое состояние. На формирование хронического болевого синдрома оказывают влияние наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких, пребывание в ОРИТ и уровень С-реактивного белка. Интенсивность хронической боли не зависела от возраста, а зависела от длительности искусственной вентиляции легких. К концу года наблюдения интенсивность хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние, достоверно снижалась. Прослежена четкая связь между длительностью искусственной вентиляции легких и поражением суставов, причём количество вовлеченных в болевой синдром суставов прогрессивно увеличивается по мере увеличения длительности респираторной поддержки. По опроснику PainDetect 34% пациентов набрали количество баллов, указывающих на возможный нейропатический компонент боли, причем увеличение суммы баллов по Pain Detect сопровождается увеличением интенсивности боли.

Согласно данным логистического регрессионного анализа прогностическим фактором риска развития хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, является длительность искусственной вентиляции легких.

## ГЛАВА 5

### ТЕРМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СЕНСОРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

#### 5.1. Оценка термального количественного сенсорного тестирования

В выборку с определением статических и динамических параметров термального количественного сенсорного тестирования было включено 99 пациентов с хирургической патологией, находившихся в ОРИТ и впоследствии выписанных из стационара. Распределение выборки по полу и возрасту представлено в Таблице 25. В целом в выборке преобладали женщины, а в возрастной группе от 45 до 59 лет они составляли почти  $\frac{3}{4}$  от числа пациентов.

Таблица 25 – Распределение по полу и возрасту выборки пациентов, перенесших критическое состояние

Возраст (г.)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего
<45	16 (42,1%)	22(57,9)	38
<60	9 (26,5%)	25(73,5)	34
<75	13 (50%)	13(50,0)	26
$\geq 75$	0 (0%)	1 (100)	1
Всего	38 (38,4%)	61(61,6)	99

При повторной оценке пациентов через 6 мес. хронический болевой синдром сформировался у 58 (59%) пациентов. В Таблице 26 приведены основные показатели пациентов с болью и без неё через 6 мес.

Таблица 26 – Показатели пациентов с хроническим болевым синдромом и без хронической боли через 6 месяцев

Возраст, лет	Всего (n=99)	Боль имеется (n =59)		Боль отсутствует (n =40)		p
		Среднее	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Среднее	Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
	49±14,2	51,0±14,8*	51,0 (39,0; 64,0)	46,5±13,1*	47,0 (34,0; 57,0)	0,113
ИВЛ, сут.	16,6±18,9	21,9±21,9	16,0 (7,0; 32,0)	8,8±9,6	5,0 (3,0; 10,0)	<0,0001
СРБ мг/л	220,9±102,2	241,1±102,3	223,0 (182,0; 320,0)	191,2±95,8	198,5(121,8,0; 232,0)	0,026
ОРИТ, сут.	23,6±22,1	30,2±25,4	22,0 (12,0; 44,0)	13,6±9,6	10,0 (7,0; 16,0)	<0,0001
Стационар, сут.	47,3±30,3	55,4±32,2	49,0 (32,0; 68,0)	35,4±22,9	29,0 (19,0; 42,0)	<0,0001
ИКЧ, усл. ед	2,0±2,1	2,2±2,3	2,0 (0,0; 4,0)	1,8±2,0	1,5 (0,0; 3,0)	0,406
APACHE II	16,6±5,0	16,9±4,3	16,0 (15,0; 19,0)	16,2±5,9	15 (11,5; 18,5)	0,162
SOFA	8,4±2,5	8,8±2,4	9,0 (8,0; 10,0)	7,8±2,5	8,0 (6,0; 10,0)	0,035
ИКЧ >0	48 (48,5%)	36	61,0%	22	55,00%	0,698
Дренажи						0,293
нет	6 (6,0%)	2	3,40%	4	10,00%	
1 дренаж	92 (92,9%)	56	94,90%	36	90,0%	
2 дренажа	1 (1,0%)	1	1,70%	0	0,0%	
Плевральные дренажи						0,036
нет	44 (44,4%)	20	33,90%	24	60,00%	
1 дренаж	48 (48,5%)	34	57,60%	14	35,50%	
2 дренажа	7 (7,0%)	5	8,50%	2	5,00%	

ИКЧ – индекс коморбидности М. Чарлсон.

При оценке термальных показателей КСТ было получено статистически значимое различие распределения значений для порогов чувствительности к холоду и теплу между группами пациентов с хронической болью и без боли.

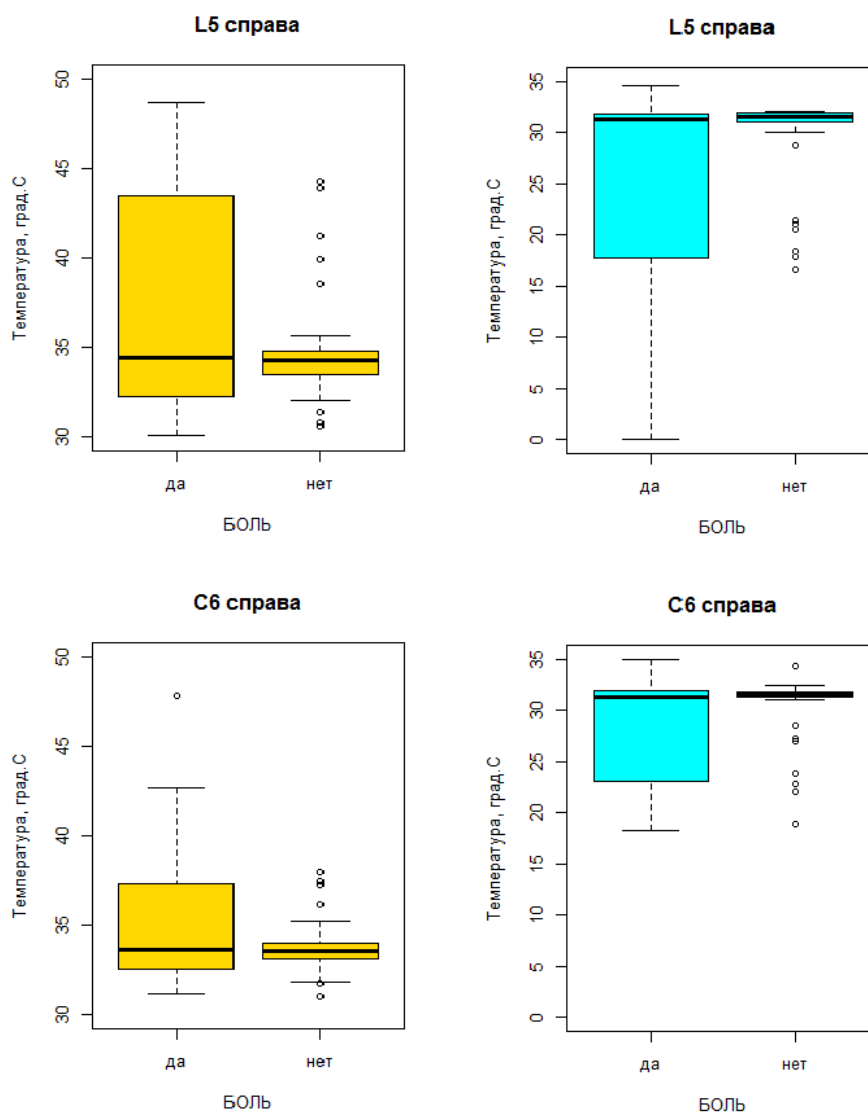


Рисунок 13 – Пороги обнаружения на тепло и холод у пациентов с хронической болью и без боли в правых конечностях.

На всей выборке пациентов для углубленного изучения изменений показателей КСТ и оценки влияния различных факторов был проведен иерархический кластерный анализ по стандартизованным значениям температурных порогов.

Стандартизация проводилась относительно среднего значения и стандартного отклонения каждого параметра порогов на тепло и холод для дерматомов  $L_5$  и  $C_6$  с двух сторон. Цель применения данного метода состояла в том, чтобы оценить наличие определённых паттернов (кластеров) параметров термального КСТ среди выборки критических пациентов и выявить особенности распределения других параметров этих пациентов, которые ассоциированы с различными паттернами (кластерами) температурных параметров КСТ.

Иерархическое дерево, полученное в результате мониторинга процедуры, демонстрирует четкое разделение пациентов на 4 группы, объёмы которых позволяют применять методы статистической обработки данных (Рисунок 14).

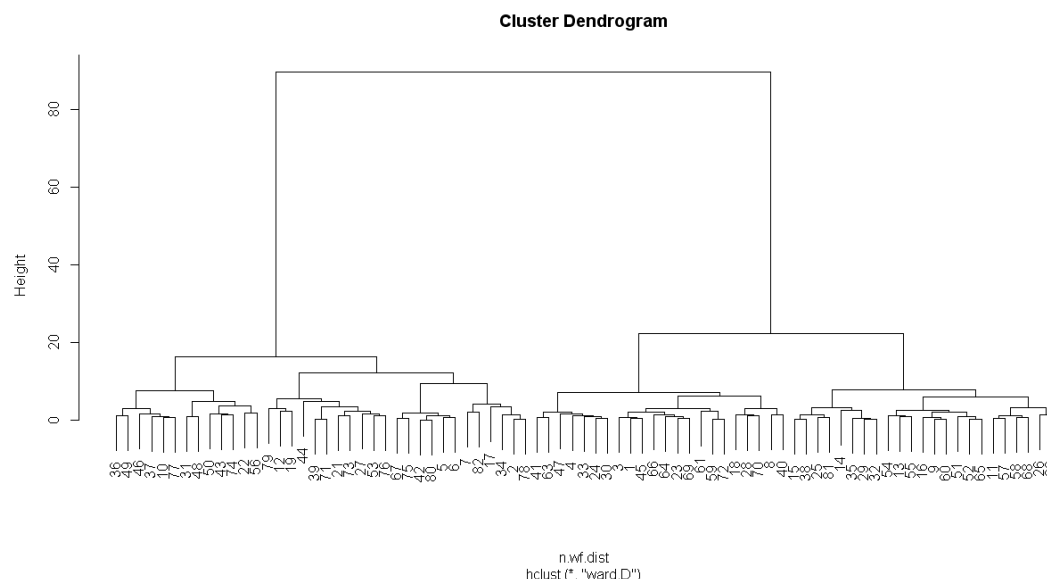


Рисунок 14 – Распределение пациентов по 4 кластерам.

Таким образом, с помощью процедуры иерархического кластерного анализа по величине температурных параметров (порогов обнаружения на холод и тепло) КСТ удалось установить 4 четко выраженных паттерна/кластера порогов обнаружения тепла и холода для дерматомов  $L_5$  и  $C_6$  у критических больных. Было обнаружено статистически значимое различие между кластерами для всех температурных порогов обнаружения и болевых порогов (Рисунки 15-17).

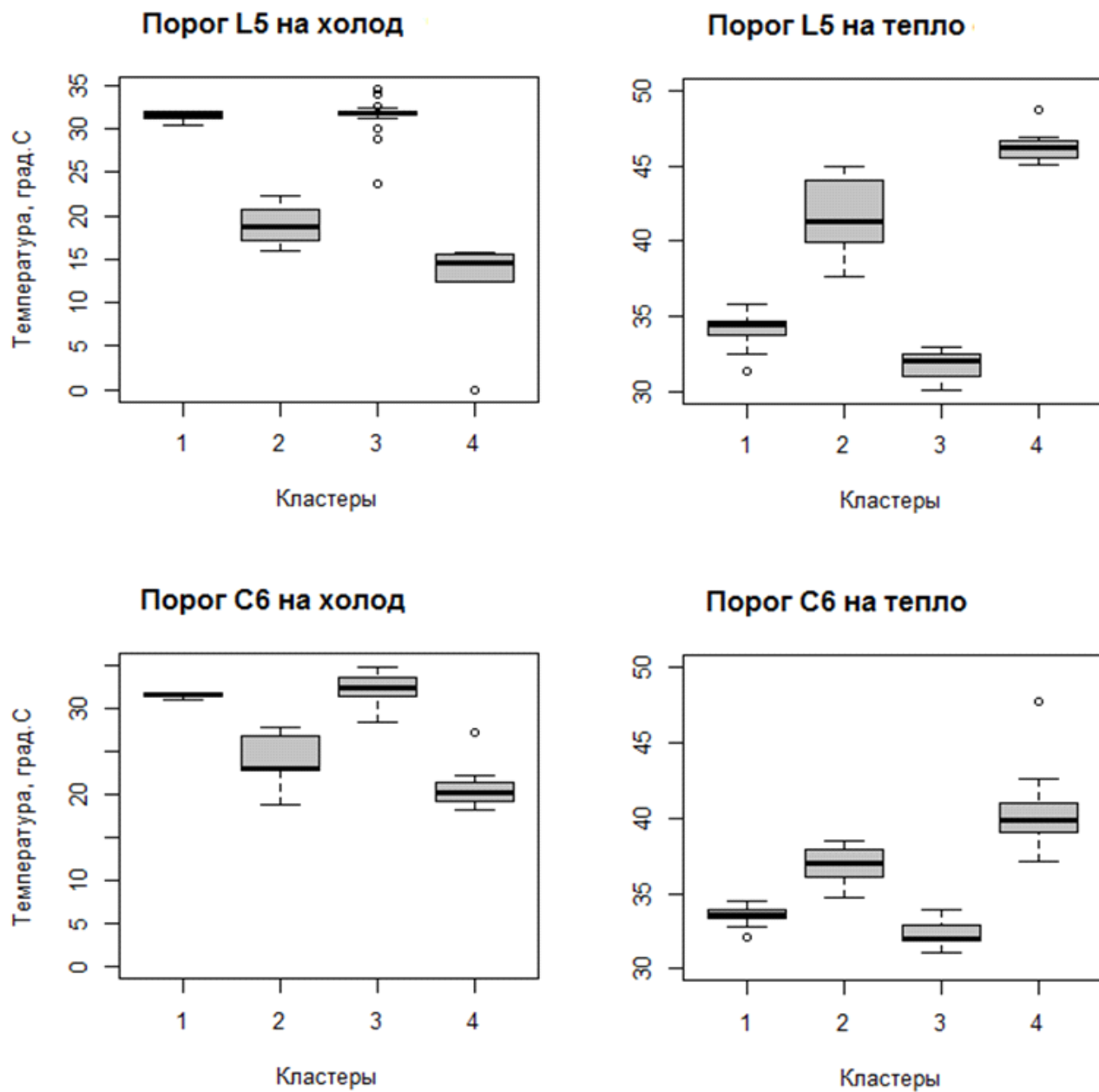


Рисунок 15 – Сравнение распределений значения порогов обнаружения на холод и тепло.

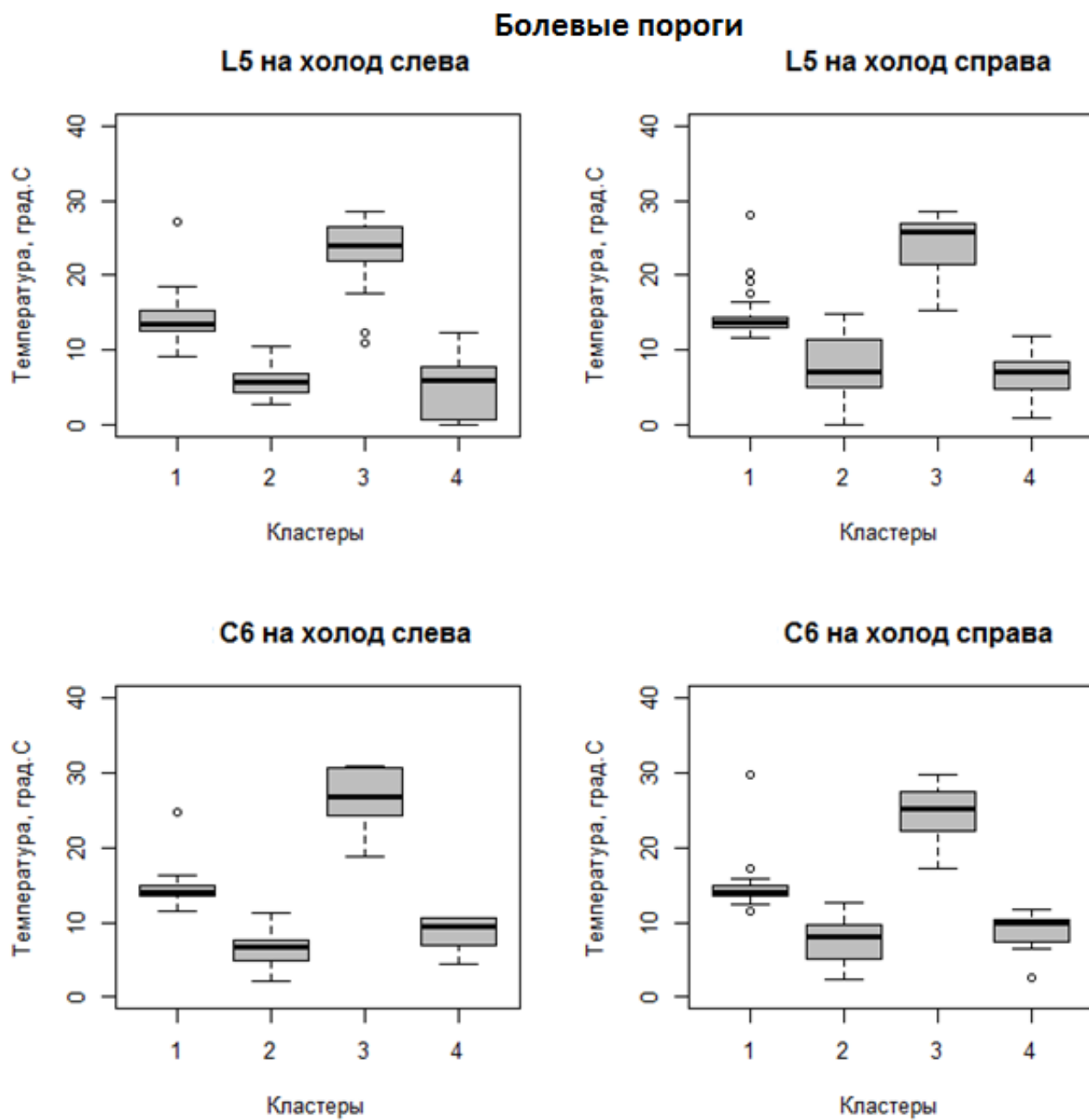


Рисунок 16 – Сравнение распределений значений болевых порогов на холод.

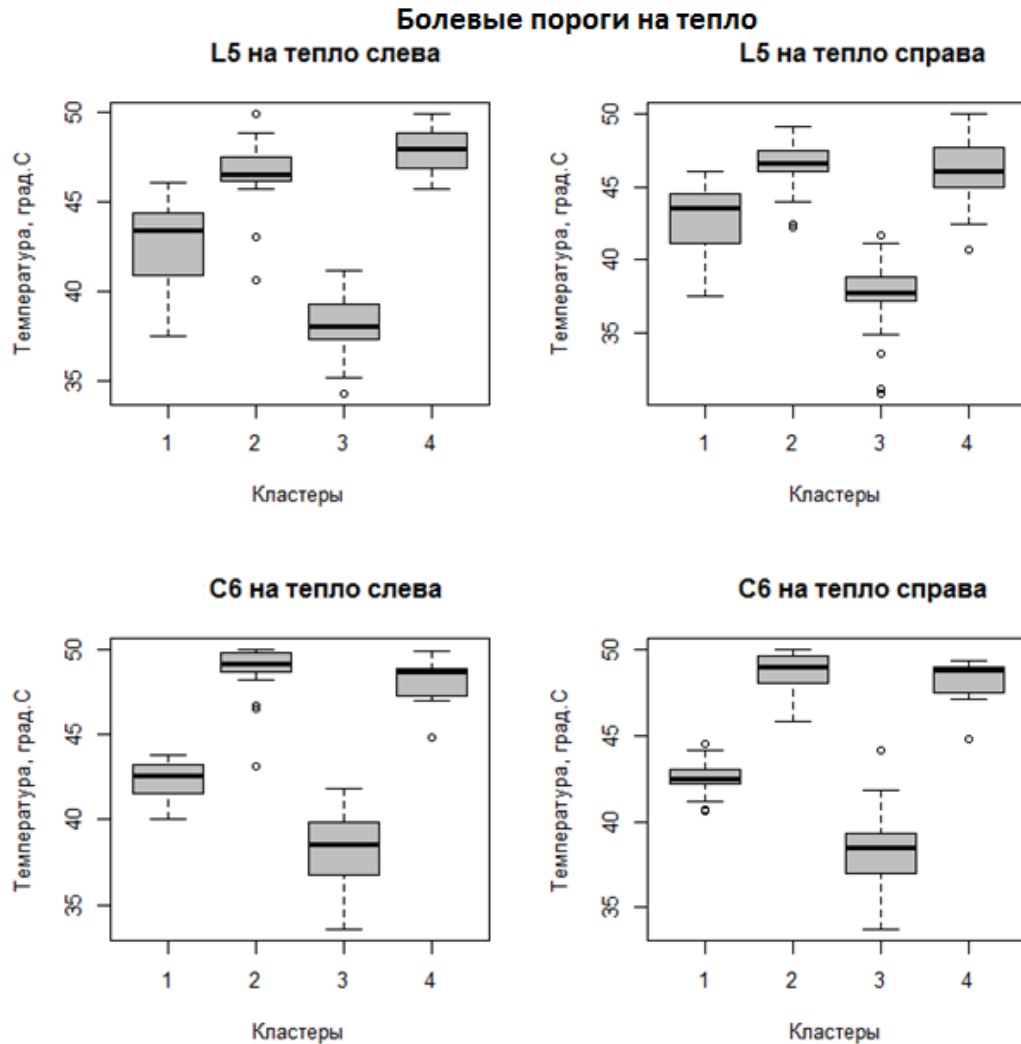


Рисунок 17 – Сравнение распределений значений болевых порогов на тепло.

Нормальные значения термальных порогов обнаружения были только в первом кластере. Во втором и четвёртом кластере пороги на тепло и холод были повышены, манифестируя тепловую и холодовую гипоалгезию и соответствовали типу «деафферентационный ноцицептор». В третьем кластере пороги обнаружения были снижены, соответствуя «раздраженному ноцицептору». Концепция профиля «раздраженного ноцицептора» основана на сенсорном фенотипе с сохраненной функцией мелких волокон (чувствительность к холоду и теплу) вместе с



гипералгезией, тогда как в профиле «деафферентационный ноцицептор» преобладает снижение вплоть до утраты чувствительности к теплу и холоду [36].

Сравнение длительности пребывания на ИВЛ между кластерами показывает тесную связь между параметрами КСТ и этими показателями у критических пациентов (Рисунок 18а).

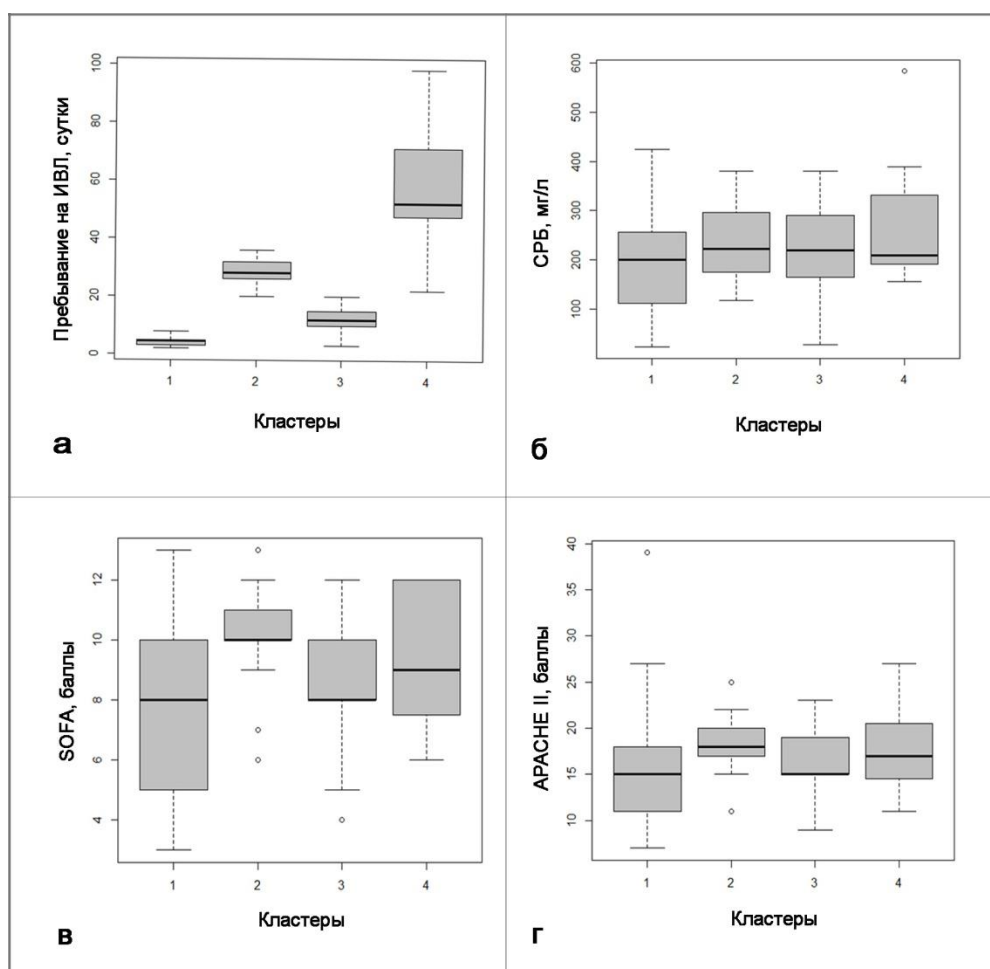


Рисунок 18 – Сравнение длительности пребывания на ИВЛ, баллов по шкалам АРАСНЕ II, SOFA и уровнем СРБ между пациентами 4 кластеров.

Пациенты кластера 1 провели наименьшее количество времени на ИВЛ: подавляющее большинство – менее 5 суток, и все – менее 10 суток. В кластере 3 пациенты находились на ИВЛ в основном от 5 до 15 суток. В кластере 2 все пациенты находились на ИВЛ не менее 20 суток, в большинстве случаев – от 20 до 30 суток. В

кластере 4 все пациенты, за исключением 2 находились на ИВЛ более 30 суток. Четкое разделение по порогам КСТ привело к не менее четкому разделению по длительности пребывания на ИВЛ, хотя этот параметр не был задействован в процедуре кластерного анализа. Сопоставляя эти результаты с ранее приведенными результатами по КСТ, можно предположить, что при нахождении на ИВЛ не более недели параметры КСТ не выходят за пределы нормальных значений. Чем дольше продолжается 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 (Рисунки 18б и 18в). Из-за значительного разброса оценок по шкале APACHE II статистически достоверного различия параметров указанного показателя между кластерами в данной выборке не было достигнуто, однако характерные тенденции четко прослеживаются на графиках распределения (Рисунок 18г).

Результаты сравнения интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) между кластерами свидетельствуют о связи болевого синдрома с паттернами КСТ для дерматомов L<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> (Рисунок 19а).

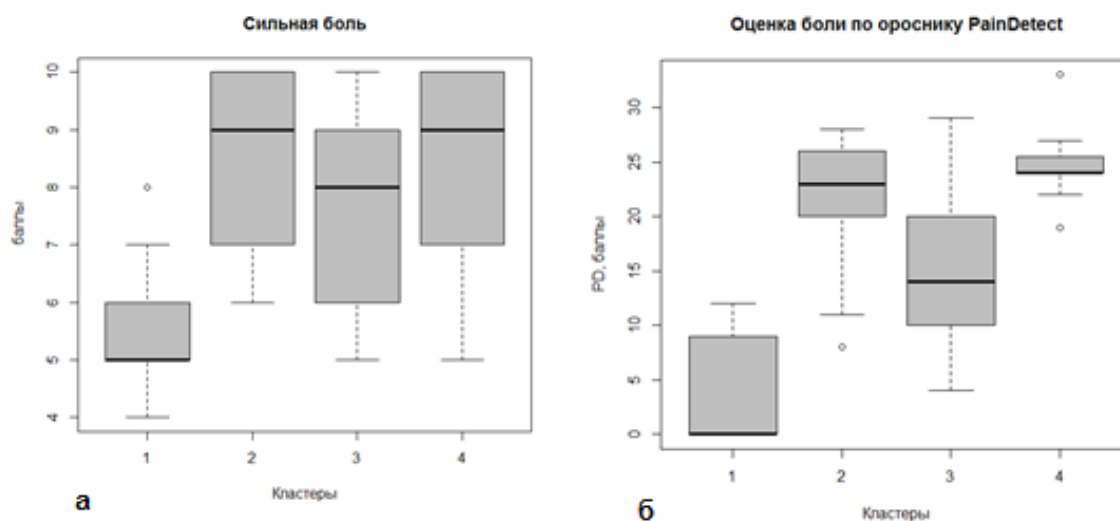


Рисунок 19 – Распределение баллов по числовой рейтинговой шкале (а) и опроснику PainDetect (б).

Так, сильная боль существенно интенсивнее в кластерах 2 и 4 по сравнению с кластером 3 и, особенно с кластером 1, однако между собой кластеры 2 и 4 не имеют

различия по этому показателю боли. Статистически значимое различие по показателю сильной боли наблюдалось между кластером 1 и 3.

Сравнение кластеров с разными сенсорными профилями КСТ показало, что пациенты с профилем «деафферентационный ноцицептор» имели более высокую интенсивность боли и большее количество баллов по опроснику PainDetect, указывающую на нейропатический компонент болевого синдрома (Рисунок 19б). Анализ данных PainDetect и сравнение кластеров по этому показателю также демонстрирует связь между PainDetect и паттернами КСТ (Рисунок 19б). По показателю опросника PainDetect пациенты 4 кластеров различаются очень четко. Почти все пациенты кластера 1 имеют оценки PainDetect менее 12 баллов. 75% пациентов из кластера 3 отмечают PainDetect более 11 баллов. 75% пациентов кластера 2 и 100% пациентов кластера 4 имеют оценки боли по PainDetect выше 20 баллов, причем  $\frac{3}{4}$  пациентов кластера 4 оценивают боль по PainDetect D, равную 24-25 баллам и выше.

Показательным оказалось сравнение сенсорных фенотипов боли по опроснику PainDetect в зависимости от кластера (Рисунки 20, 21, 22).

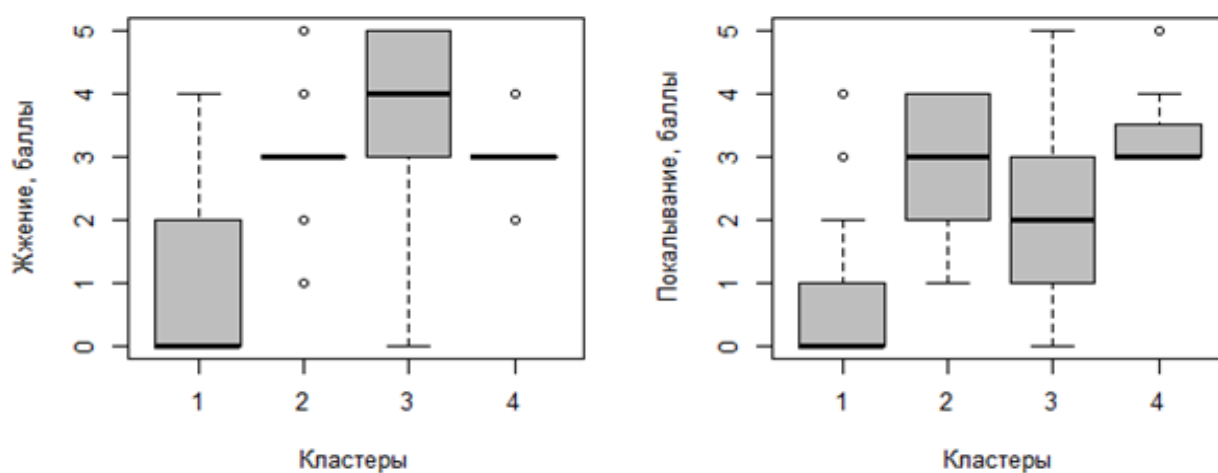


Рисунок 20 – Сравнение сенсорных характеристик спонтанной боли между 4 кластерами.

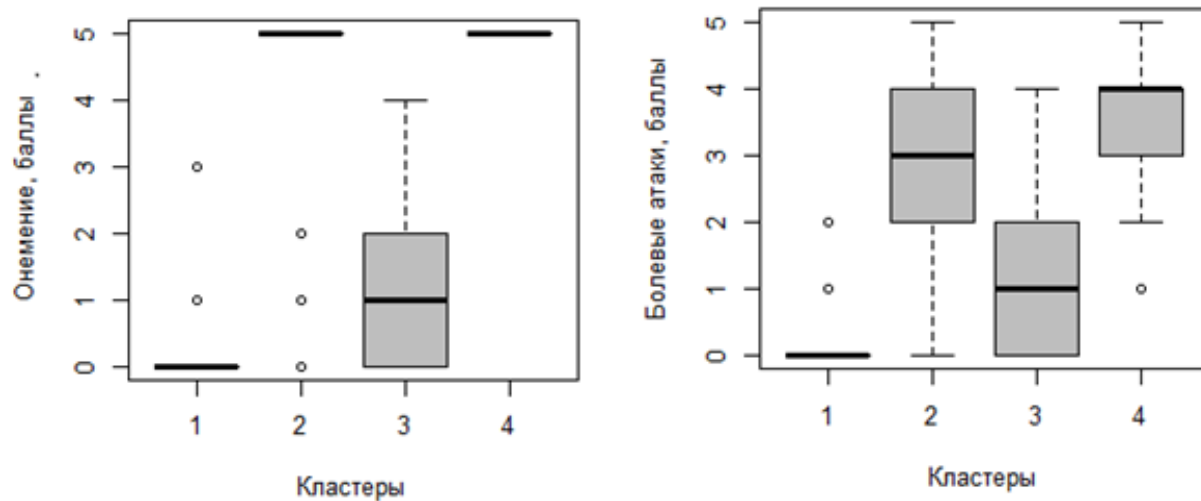


Рисунок 21 – Сравнение сенсорных характеристик вызванной боли между 4 кластерами.

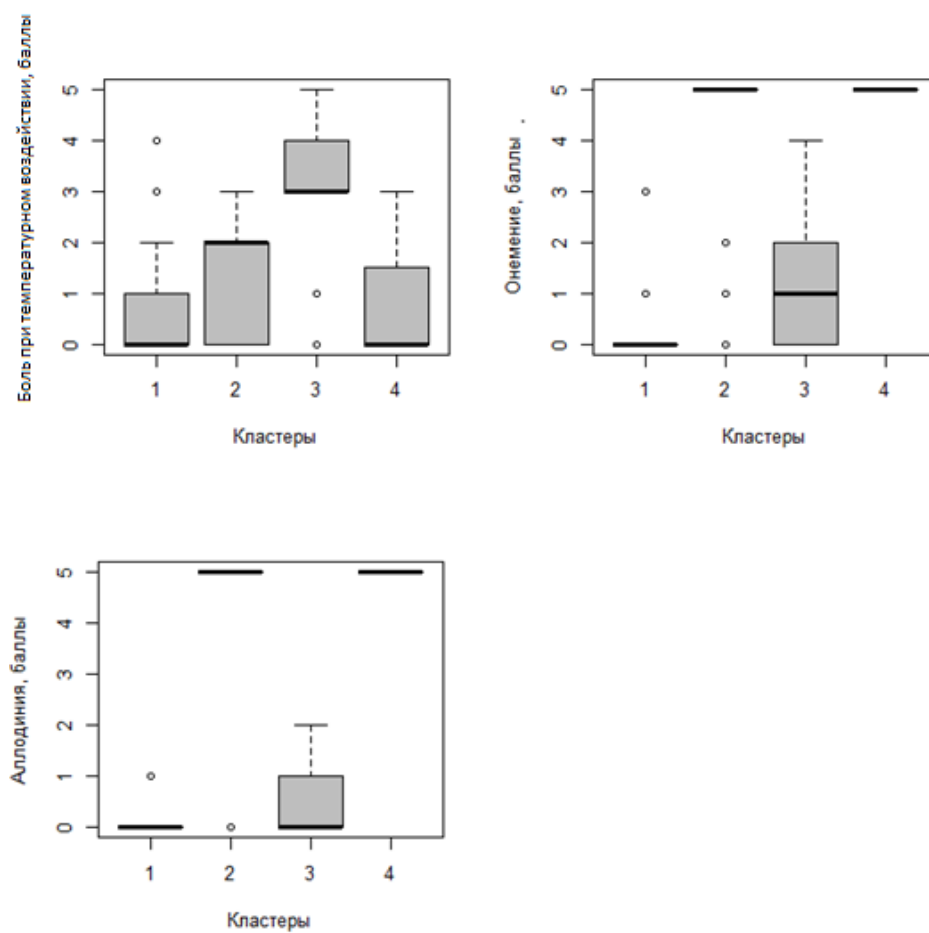


Рисунок 22 – Сравнение сенсорных характеристик боли между 4 кластерами.

Сравнение профилей боли между кластерами в совокупности с паттернами КСТ позволило проследить динамику формирования фенотипов боли в зависимости от длительности ИВЛ, степени тяжести критического состояния, а также установить ассоциацию профилей боли с соответствующими паттернами КСТ. Так, характеристики спонтанной боли (жжение) и вызванной боли (воздействие температур) были максимально выражены в третьем кластере, 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 было выражено онемение и аллодиния. Показатель УМБ – условной модуляции боли возрастает с ростом отклонений в температурных параметрах КСТ и длительности пребывания на ИВЛ и/или в ОРИТ (Рисунок 23), указывая на неэффективную условную модуляцию боли.

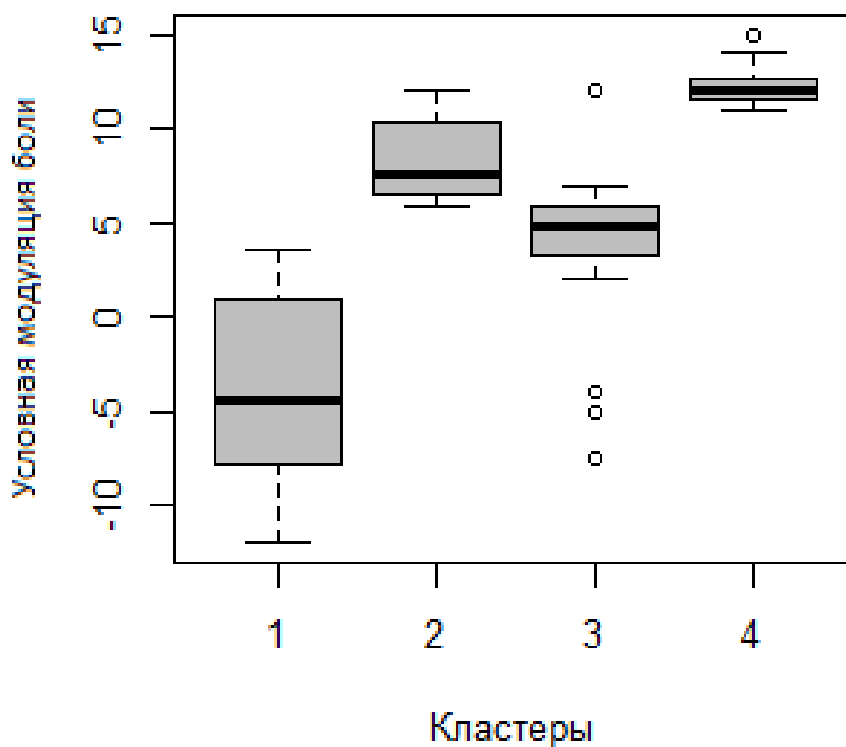


Рисунок 23 – Сравнение условной модуляции боли по кластерам.

Недавно было подтверждено ранее высказанное предположение [325] о наличии связи между нарушением функции волокон малого диаметра и болью [81]. По нашим данным выполнение термального КСТ после выписки из ОРИТ может иметь дополнительную прогностическую ценность для идентификации пациентов с высоким риском формирования тяжёлого хронического болевого синдрома.

Нами было выполнено термальное количественное сенсорное тестирование для оценки порогов обнаружения боли и определения феномена условной модуляции боли (УМБ). Далее, с помощью кластерного анализа мы исследовали внутреннюю структуру сенсорных профилей у пациентов с ХБПИТ.

Чтобы применить в клинической практике подход, основанный на механизмах формирования боли, необходимо сначала оценить признаки и симптомы, указывающие на изменения в периферических тканях и ноцицепторах, снижение центрального торможения и/или повышенную центральную возбудимость, признаки и симптомы нейропатической боли. При выявлении основного механизма боли появляется возможность дать более конкретную оценку и подобрать целенаправленную терапию [157; 312].

К сожалению, в доступной литературе нам не удалось найти информацию по сенсорным подгруппам качественных характеристик боли по опроснику PainDetect у пациентов, перенесших критическое состояние.

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 выборке пациентов, перенесших критическое состояние, характеризовался наличием спонтанной боли, потерей теплового и механического обнаружения, а также усиленной болевой реакцией на ноцицептивные (гипералгезия) и не ноцицептивные (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 3 кластера и значительно реже пациентами 2 и 4 кластера.

В кластере 3, где пациенты провели в критическом состоянии более 2 недель, отчетливо прослеживалось формирование сенсорного фенотипа «раздражительного» ноцицептора. Анализ показателей иЭМГ подтвердили этапность развития поражений соматосенсорной системы под влиянием системного воспалительного ответа и других провоцирующих факторов: в течение 2-3 недель критического состояния развивалась нейропатия, к которой затем присоединялся миопатический компонент.

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

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) позволяет исследовать различные функции афферентных нервных волокон или их центральные пути и уточнить индивидуальный соматосенсорный профиль. Мы использовали 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 условную модуляцию боли (УМБ), что позволяет оценивать механизмы обработки боли в центральной нервной системе.

По преобладающей измененной ноцицепторной функции в нашей выборке пациентов, перенесших критическое состояние, мы выделили 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 сенсibiliзируются ноцицепторы, так называемый «раздраженный ноцицептор». У пациентов с потерей чувствительности повышенная спонтанная активность деафферентационных центральных нейронов и/или реорганизация центральных связей может играть роль в возникновении боли. В нашей выборке прослеживалась закономерность формирования сенсорного фенотипа в зависимости от длительности респираторной поддержки, степени выраженности органной дисфункции.

Кластеры 2 и 4 характеризовались потерей мелких волокон и наличием парадоксальных ощущений тепла. Примерно 29% пациенты с ХБПIT попали в категорию «деафферентационный» ноцицептор, что указывает на деструкцию почти всех классов волокон. Парадоксальное ощущение тепла встречалось в кластере 2 и особенно часто регистрировалось в кластере 4, тем самым подкрепляя гипотезу, что эти изменения вызваны потерей афферентного входа.

Кластер 3 характеризовался относительно сохранной сенсорной функцией мелких сенсорных волокон в сочетании с гипералгезией на тепло и холод. Интенсивность жгучей боли в этом кластере было более заметным чем, в кластерах 2 и 4, сенсорная функция относительно сохранена и указывает на то, что боль может быть связана с сенсibiliзацией ноцицепторов. Продолжающаяся гиперактивность у «выживших» ноцицепторов, может быть, ответственность за продолжающуюся боль и может привести к центральной сенсibiliзации в заднем роге спинного мозга, создавая в дальнейшем условия для развития центральной [324].

В доступной нам литературе встретилась только одна работа, где было выполнено количественное сенсорное тестирование пациентам, пережившим критическое состояние [81]. Сравнение наших результатов и результатов Р.



Baumbach et al. (2018) было затруднено, так как количественное сенсорное тестирование выполнялось в разные временные промежутки после выписки из ОРИТ: в нашей работе – непосредственно перед выпиской из стационара, а работе Р. Baumbach через 6 месяцев. Также в работе немецких коллег не было проведено иерархического кластерного анализа, что не позволяет сравнить динамику изменения сенсорного фенотипа в зависимости от длительности ИВЛ и длительности госпитализации в ОРИТ. Но в одном наши выводы похожи, это в установлении факта выраженного поражения мелких волокон согласно увеличенным термальным порогам.

Кроме того, в нашем исследовании было установлено, что у пациентов с выраженной патологией мелких волокон наблюдалась значительно более высокая средняя интенсивность боли. В более ранней работе Fletcher S. (2003) с помощью прикроватного сенсорного тестирования обнаружили аномальные пороги теплового обнаружения у шести (27%) из 22 пациентов в среднем через 42,5 месяца после выписки из ОИТ [262], а в работе M. Angel (2007) [236] было показано, что сенсорные нарушения выявлялись спустя 36 месяцев после перенесенного респираторного дистресс-синдрома.

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. Условная модуляция боли – это суррогатная модель для оценки этого тормозящего эффекта, в действительности дающая представление о балансе в работе облегчающих и подавляющих путей боли [355; 356]. У большинства здоровых людей применение кондиционирующего стимула приводит к снижению интенсивности боли. Нарушение УМБ хорошо документировано у пациентов с тяжелой хронической болью по сравнению со здоровыми людьми [252]. Наши данные подтверждают это наблюдение. Более того, чем дольше существует критическое состояние, тем существеннее снижается показатель условной модуляции боли.

По нашим данным в формировании сенсорного фенотипа у пациентов с болевым синдромом после перенесенного критического состояния четко прослеживается этапность: в течение первых двух недель пребывания в ОРИТ формируется сенсорный фенотип «раздражительного» ноцицептора, при длительности критического состояния более 3-4 недель сенсорный фенотип соответствует «деафферентационному» ноцицептору. Выделение двух типов изменений ноцицепторной функции определяет выбор препарата для облегчения боли. Учёт изменений условной модуляции боли при её сниженной эффективности позволяет предположить, что большую пользу для нормализации этого показателя принесут ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Таким образом, термальное количественное сенсорное тестирование позволяет определить пациентов с дисфункцией волокон малого диаметра, установить направление изменений (раздражение-деафферентация, нарушение условной модуляции боли), что важно при составлении индивидуальной программы мультидисциплинарного подхода к облегчению боли.

## **5.2. Прогнозирование риска развития боли по данным термального количественного сенсорного тестирования**

Для анализа информативности выбранных показателей в отношении прогнозирования риска развития боли был применен метод пошаговой логистической регрессии (backward). Откликом являлась бинарная переменная «боль через 6 месяцев после выписки» (1-наличие боли, 0-отсутствие боли). Список исходно отобранных независимых переменных составляли показатели КСТ – болевые пороги и пороги обнаружения слева/справа на холод/тепло в точках  $L_5$  и  $C_6$ .

Параметры исходной модели:

Отклик: боль через 6 месяцев (0/1)

На начальном этапе расчетной процедуры прогностическая модель включала все указанные выше показатели КСТ.

В результате оптимизации, проведенной методом пошаговой логистической регрессии, наилучшее значение параметра  $AIC = 116,53$  было достигнуто при следующей комбинации параметров КСТ:

- порог обнаружения на холод  $C_6$  слева,  $C_6$  справа;
- порог обнаружения на тепло  $L_5$  слева;
- болевой порог на холод  $L_5$  слева,  $C_6$  справа.

Статистическая значимость коэффициентов представлена в Таблице 27.

Таким образом, была получена следующая прогностическая формула для отношения шансов развития боли через 6 месяцев:

$$ОШ = \exp(-41,993 - 0,543 \times T.C_6Left.C + 0,798 \times T.C_6Right.C + 0,318 \times T.L_5Left.W + 0,544 \times T.C_6Right.W + 0,171 \times P.L_5Right.C + 0,142 \times P.C_6Right.C)$$

Таблица 27 – Значения и статистическая значимость коэффициентов формулы логистической регрессии

Переменная	Значение К	$\exp(K)$	P
Сдвиг	-41,993	-	0,008
T. $C_6Left.C$	-0,543	0,581	0,087
T. $C_6Right.C$	0,798	2,221	0,022
T. $L_5Left.W$	0,318	1,375	0,112
T. $C_6Right.W$	0,544	1,772	0,144
P. $L_5Right.C$	0,171	1,186	0,020
P. $C_6Right.C$	0,142	1,153	0,072

Клинический пример. Пациент В. 50 лет. По данным термального количественного сенсорного тестирования:

пороги обнаружения на холод		пороги обнаружения на тепло	
TL <sub>5</sub> LeftC	31,58	TL <sub>5</sub> LeftW	34,20
TL <sub>5</sub> RightC	31,26	TL <sub>5</sub> RightW	34,45
TC <sub>6</sub> LefC	31,36	TC <sub>6</sub> LeftW	34,56
TC <sub>6</sub> RightC	31,58	TC <sub>6</sub> RightW	34
болевой порог на холод		болевой порог на тепло	
PL <sub>5</sub> LeftC	15,28	PL <sub>5</sub> LeftW	41,14
PL <sub>5</sub> RightC	20,18	PL <sub>5</sub> RightW	44,84
PC <sub>6</sub> LeftC	24,84	PC <sub>6</sub> LeftW	42,04
PC <sub>6</sub> RightC	15,46	PC <sub>6</sub> RightW	42,44

Расчет по формуле:

$$\text{ОШ} = \exp(-41,993 - 0,543 \times 31,36 + 0,798 \times 31,58 + 0,318 \times 34,2 + 0,544 \times 34 + 0,171 \times 20,18 + 0,142 \times 15,46) = 3,31$$

Формула 1	Пример 1
$\ln(\text{ОШ})$	1,20
ОШ	3,31
p	0,77

Полученное значение означает вероятность развития хронической боли через 6 месяцев.

Наиболее сильную взаимосвязь по отношению шансов и, следовательно, с вероятностью развития боли через 6 мес. показывает порог обнаружения на холод C<sub>6</sub>

справа. При его увеличении на  $1^{\circ}\text{C}$  отношение шансов развития боли возрастает в 2,2 раза, эффект статистически значим ( $p=0,022$ ). При росте болевого порога на холод  $L_5$  слева на  $1^{\circ}\text{C}$  отношение шансов развития боли возрастает почти на 20%, эффект статистически значим ( $p=0,020$ ). Почти в полтора раза отношение шансов развития боли возрастает при увеличении на  $1^{\circ}\text{C}$  порога обнаружения на тепло  $L_5$  слева, коэффициент не достиг статистической значимости ( $p=0,112$ ), но при удалении этого показателя из формулы, прогностическая ценность ее заметно снижалась. Близко к порогу статистической значимости подходят коэффициенты при пороге обнаружения на холод  $C_6$  слева и болевом пороге на холод  $C_6$  справа. При увеличении последнего на  $1^{\circ}\text{C}$  отношение шансов развития боли увеличивается почти на 15%. Интересно, однако, отметить, что при увеличении на  $1^{\circ}\text{C}$  порога обнаружения на холод  $C_6$  слева отношение шансов развития боли снижается в 2 раза.

Исследование прогностической ценности полученной формулы проводилось с помощью анализа ROC-кривой, построенной на той же выборке. Для классификации точка отсечения (Cutoff) была определена как значение вероятности боли через 6 мес., рассчитанной по ОШ, в которой параметр точности (Ассигасу [Асс]) прогноза был максимальным (Рисунок 24). В нашем случае Cutoff = 0,584 при Асс = 0,778.

Таким образом, при получении расчетной вероятности менее 0,584, пациент должен быть отнесен к группе с низким риском развития боли. В случае вероятности, равной 0,584 или выше – к группе с высоким риском развития боли через 6 месяцев. Точность прогноза при такой классификации составляет 77,8%, чувствительность модели составляет 72,9%, специфичность – 85,0%.

Площадь под кривой AUC = 0,803 (Рисунок 25), что указывает на удовлетворительную прогностическую ценность модели.

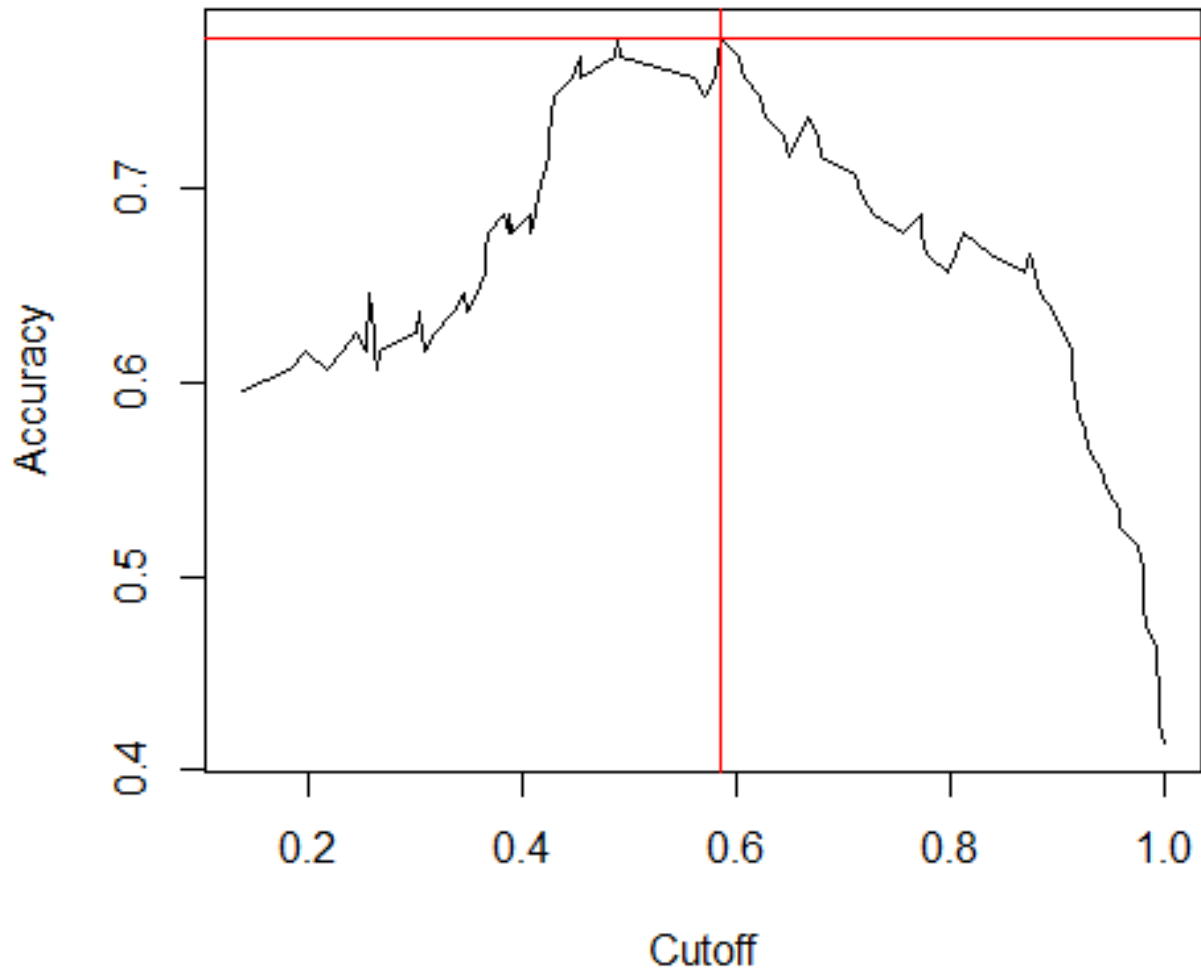


Рисунок 24 – Наилучшая точность полученной прогностической модели и соответствующая ей точка отсечения.

Для анализа информативности выбранных показателей в отношении прогнозирования риска развития боли был применен метод пошаговой логистической регрессии (backward). Откликом являлась бинарная переменная «боль через 6 месяцев после выписки» (1 – наличие боли, 0 – отсутствие боли). Список исходно отобранных независимых переменных составляли:

показатели КСТ – болевые пороги и пороги обнаружения на холод и тепло слева/справа в дерматомах L<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>, а также УМБ (условная модуляция боли).

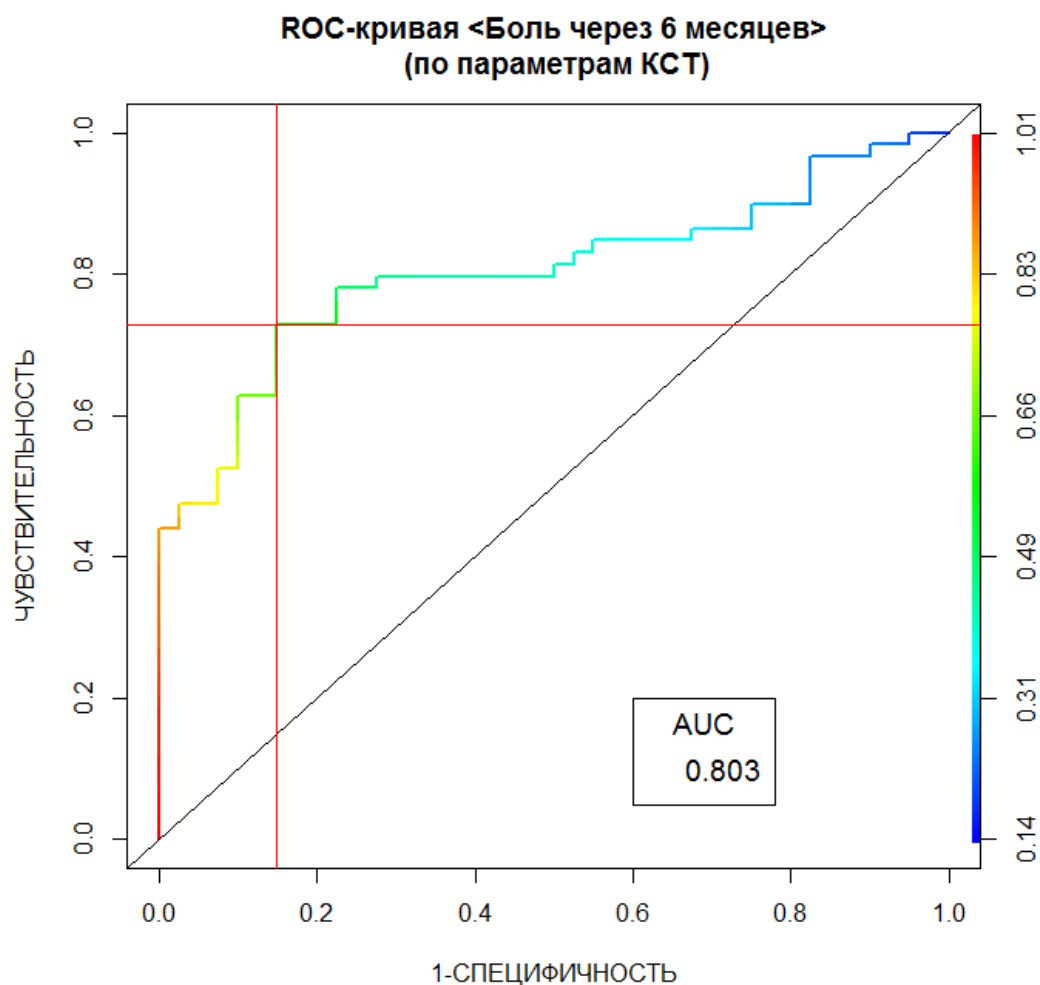


Рисунок 25 – ROC-кривая и величина соответствующей AUC полученной прогностической модели развития хронической боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших критическое состояние.

Параметры исходной модели:

Отклик: боль через 6 месяцев (0/1)

На начальном этапе расчетной процедуры прогностическая модель включала все указанные выше показатели КСТ.

В результате оптимизации, проведенной методом пошаговой логистической регрессии, наилучшее значение параметра AIC=72,62 было достигнуто при следующей комбинации параметров КСТ:

- пороги обнаружения на холод  $C_6$  слева,  $C_6$  справа;
- пороги обнаружения на тепло  $C_6$  слева,  $C_6$  справа;
- порог обнаружения на холод  $L_5$  слева;
- болевые пороги на холод и тепло  $L_5$  справа;
- условная модуляция боли (УМБ).

Прогностический вес и статистическая значимость коэффициентов представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Значения и статистическая значимость коэффициентов формулы логистической регрессии

Переменная	Значение К	exp(K)	P
Сдвиг	-47,127	---	0.030
T.L <sub>5</sub> Left.C	0,347	1,141	0.007
T.C <sub>6</sub> Left.C	-1,066	0,345	0.040
T.C <sub>6</sub> Right.C	1,272	3,567	0.031
T.C <sub>6</sub> Left.W	-0,638	0,528	0.151
T.C <sub>6</sub> Right.W	1,087	2,996	0.061
P.L <sub>5</sub> Right.W	0,299	1,348	0.083
P.L <sub>5</sub> Right.C	0,167	1,181	0.083
УМБ	0,656	1,930	<0,0001

УМБ – условная модуляция боли.

Таким образом, была получена следующая прогностическая формула для отношения шансов развития боли через 6 месяцев:

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times \text{T.L}_5\text{Left.C} - 1,066 \times \text{T.C}_6\text{Left.C} + 1,272 \times \text{T.C}_6\text{Right.C} - 0,638 \times \text{T.C}_6\text{Left.W} + 1,087 \times \text{T.C}_6\text{Right.W} + 0,299 \times \text{P.L}_5\text{Right.W} + 0,167 \times \text{P.L}_5\text{Right.C} + 0,656 \times \text{УМБ})$$



Клинический пример. Пациент В. 50 лет. По данным термального количественного сенсорного тестирования:

пороги обнаружения на холод		пороги обнаружения на тепло	
TL <sub>5</sub> LeftC	31,58	TL <sub>5</sub> LeftW	34,20
TL <sub>5</sub> RightC	31,26	TL <sub>5</sub> RightW	34,45
TC <sub>6</sub> LeftC	31,36	TC <sub>6</sub> LeftW	34,56
TC <sub>6</sub> RightC	31,58	TC <sub>6</sub> RightW	34
болевой порог на холод		болевой порог на тепло	
PL <sub>5</sub> LeftC	15,28	PL <sub>5</sub> LeftW	41,14
PL <sub>5</sub> RightC	20,18	PL <sub>5</sub> RightW	44,84
PC <sub>6</sub> LeftC	24,84	PC <sub>6</sub> LeftW	42,04
PC <sub>6</sub> RightC	15,46	PC <sub>6</sub> RightW	42,44

Условная модуляция боли (УМБ) – 2,1.

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times 31,58 - 1,066 \times 31,36 + 1,272 \times 31,58 - 0,638 \times 34,56 + 1,087 \times 34 + 0,299 \times 44,84 + 0,167 \times 20,18 + 0,656 \times 2,1) = \exp 12,53$$

Формула 1	Пример 1
$\ln(\text{ОШ})$	2,53
ОШ	12,53
p	0,93

Полученное значение означает высокую вероятность развития хронической боли через 6 месяцев.

Наиболее сильную взаимосвязь с ОШ и, следовательно, с вероятностью развития боли через 6 мес. показывает порог обнаружения на холод С<sub>6</sub> справа. При его увеличении на 1°C отношение шансов развития боли возрастает более чем в 3,5 раза,

эффект статистически значим ( $p=0,031$ ). Следующим по силе связи с болью через 6 мес. идет порог обнаружения на тепло  $C_6$  справа, при увеличении его на  $1^\circ\text{C}$  отношение шансов развития боли увеличивается в 3 раза. Статистическая значимость не достигнута, но величина «р» подходит очень близко к заданному уровню значимости и удаление этой переменной из формулы существенно снижало качество прогноза. Далее по силе связи с болью идет УМБ. При увеличении УМБ на 1 балл отношение шансов развития боли увеличивается почти в 2 раза, эффект статистически значим ( $p<0,0001$ ). При росте болевого порога обнаружения на холод  $L_5$  слева на  $1^\circ\text{C}$  отношение шансов развития боли возрастает почти на 14%, эффект статистически значим ( $p=0,007$ ). Достаточно близко к уровню значимости подходят коэффициенты при болевых порогах на тепло и холод боли  $L_5$  справа, при увеличении их на  $1^\circ\text{C}$  отношение шансов развития боли увеличивается на 18% и 35% соответственно.

Следует отметить, что при увеличении на  $1^\circ\text{C}$  порога обнаружения на холод  $C_6$  слева отношение шансов развития боли снижается в 3 раза, эффект статистически значим ( $p=0,040$ ). Также при увеличении на  $1^\circ\text{C}$  порога обнаружения на тепло  $C_6$  слева отношение шансов развития боли снижается почти в 2 раза, эффект не достиг статистической значимости, но удаление этой переменной из прогностической формулы, снижало качество прогноза.

Исследование прогностической ценности полученной формулы проводилось с помощью анализа ROC-кривой, построенной на той же выборке. Для классификации точка отсечения (Cutoff) была определена как значение вероятности Боли через 6 месяцев, рассчитанной по ОШ, в которой параметр точности (Ассигасу [Асс]) прогноза был максимальным (Рисунок 26). В нашем случае  $\text{Cutoff}=0,505$  при  $\text{Асс} = 0,899$ .

Площадь под кривой  $\text{AUC} = 0,961$  (Рисунок 27), что указывает на очень хорошую прогностическую ценность модели.

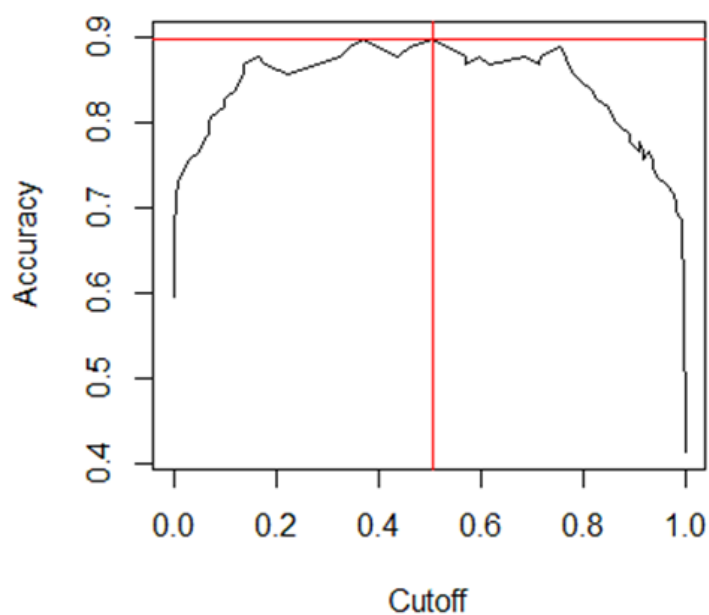


Рисунок 26 – Наилучшая точность полученной прогностической модели и соответствующая ей точка отсечения.

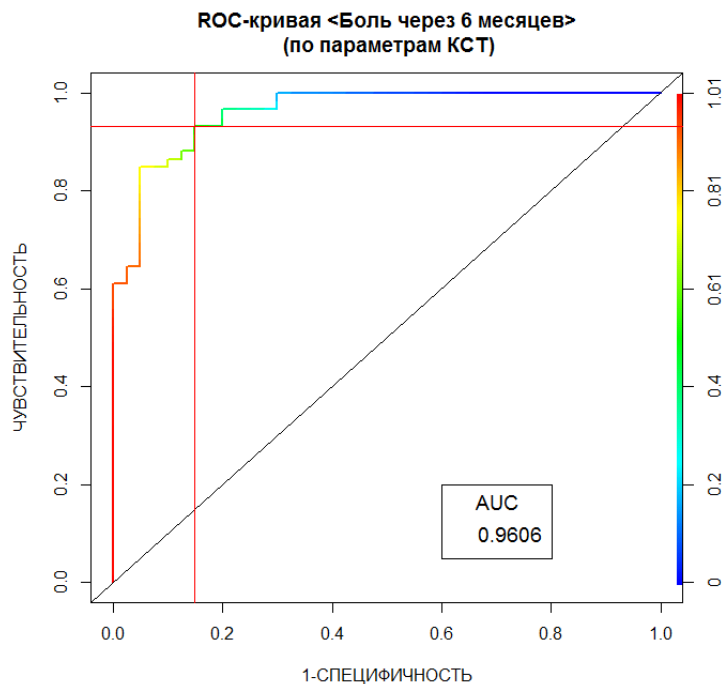


Рисунок 27 – ROC-кривая и величина соответствующей AUC полученной прогностической модели развития хронической боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших критическое состояние.

Добавление к параметрам КСТ (порогам обнаружения и порогам боли на холод и тепло) переменной УМБ (условной модуляции боли) существенно увеличило чувствительность прогностической модели, поэтому ее общая прогностическая ценность значительно повысилась и составляет очень хороший результат.

Таким образом, при получении расчетной вероятности менее 0,505, пациент должен быть отнесен к группе с низким риском развития боли. В случае вероятности, равной 0,505 или выше – к группе с высоким риском развития боли через 6 мес. Точность прогноза при такой классификации составляет 89,9%, чувствительность модели составляет 93,2%, специфичность – 85,0%.

Мы разработали две формулы для прогноза развития хронического болевого синдрома через 6 месяцев после перенесенного критического состояния по показателям термального количественного сенсорного тестирования.

Формула 1:

$$\text{ОШ} = \exp(-41,993 - 0,543 \times T.C_6\text{Left}.C + 0,798 \times T.C_6\text{Right}.C + 0,318 \times T.L_5\text{Left}.W + 0,544 \times T.C_6\text{Right}.W + 0,171 \times P.L_5\text{Right}.C + 0,142 \times P.C_6\text{Right}.C)$$

Формула 2.

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times T.L_5\text{Left}.C - 1,066 \times T.C_6\text{Left}.C + 1,272 \times T.C_6\text{Right}.C - 0,638 \times T.C_6\text{Left}.W + 1,087 \times T.C_6\text{Right}.W + 0,299 \times P.L_5\text{Right}.W + 0,167 \times P.L_5\text{Right}.C + 0,656 \times \text{УМБ}),$$

где: ОШ – отношение шансов,  $\exp$  – экспоненциальная функция  $T.L_5\text{Left}.C$  – порог обнаружения на холод в дерматоме  $L_5$  слева,  $T.C_6\text{Left}.C$  порог обнаружения на холод в дерматоме  $C_6$  слева,  $T.C_6\text{Right}.C$  порог обнаружения на холод в дерматоме  $C_6$  справа,  $T.C_6\text{Left}.W$  – порог обнаружения на тепло в дерматоме  $C_6$  слева,  $T.C_6\text{Right}.W$  – порог обнаружения на тепло в дерматоме  $C_6$  справа,  $P.L_5\text{Right}.W$  – болевой порог на тепло в дерматоме  $L_5$  справа,  $P.L_5\text{Right}.C$  – болевой порог на холод в дерматоме  $L_5$  справа, УМБ – условная модуляция боли.

Обе формулы обладают хорошей чувствительностью и специфичностью. Однако первая формула для расчёта риска развития боли через 6 месяцев после перенесенного критического состояния требует выполнения полного протокола статического термального количественного сенсорного тестирования с определением термальных порогов обнаружения и боли.

Вторая формула для определения прогноза развития хронической боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших критическое состояние, требует определения всех показателей статического и динамического термального количественного сенсорного тестирования, увеличивая точность прогноза.

\* \* \*

У пациентов, переживших критическое состояние, установлено значимое различие в зависимости от длительности респираторной поддержки и тяжести критического состояния по шкале SOFA для всех температурных порогов обнаружения, болевых порогов, величины условной модуляции боли термального количественного сенсорного тестирования для дерматомов L<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>. Болевой синдром характеризовался наличием спонтанной боли, потерей теплового и механического обнаружения, а также усиленной болевой реакцией на ноцицептивные (гипералгезия) и не ноцицептивные (аллодиния) раздражители. Сенсорные симптомы значимо изменялись в зависимости от длительности ИВЛ, времени пребывания в ОРИТ, оценки по шкале SOFA.

По преобладающей измененной ноцицепторной функции выделено два типа пациентов, перенесших критическое состояние: 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 сенсibiliзируются ноцицепторы.

Разработаны две прогностические модели риска развития хронической боли через 6 мес. после перенесенного критического состояния.

Первая модель риска развития хронической боли:

$$\text{ОШ} = \exp(-41,993 - 0,543 \times \text{T.C}_6\text{Left.C} + 0,798 \times \text{T.C}_6\text{Right.C} + 0,318 \times \text{T.L}_5\text{Left.W} + 0,544 \times \text{T.C}_6\text{Right.W} + 0,171 \times \text{P.L}_5\text{Right.C} + 0,142 \times \text{P.C}_6\text{Right.C})$$

обладает точностью прогноза 77,8%, чувствительность модели составляет 72,9%, специфичность – 85,0%.

Вторая модель риска развития хронической боли:

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times \text{T.L}_5\text{Left.C} - 1,066 \times \text{T.C}_6\text{Left.C} + 1,272 \times \text{T.C}_6\text{Right.C} - 0,638 \times \text{T.C}_6\text{Left.W} + 1,087 \times \text{T.C}_6\text{Right.W} + 0,299 \times \text{P.L}_5\text{Right.W} + 0,167 \times \text{P.L}_5\text{Right.C} + 0,656 \times \text{УМБ})$$

обладает точностью прогноза 89,9%, чувствительностью 93,2%, и специфичностью 85,0%.

Таким образом, термальное количественное сенсорное тестирование позволяет выявить сенсорные фенотипы, отражающие степень поражения мелких волокон и нарушение эндогенной модуляции боли у пациентов, перенесших критическое состояние и, при помощи разработанных формул, прогнозировать риск развития хронической боли через 6 месяцев после перенесенного критического состояния.

## ГЛАВА 6

### ДИАЛИЗНАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И КРАМПИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

#### 6.1. Факторы риска развития болевого синдрома на программном гемодиализе

Характеристика выборки пациентов (n=111) представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Распределение пациентов по полу, возрасту и патологии

Средний возраст пациентов (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	51,0 $\pm$ 12,3
Мужчины	60 (54,1%)
Женщины	51 (45,9%)
Хронический гломерулонефрит	51 (27%)
Диабетическая нефропатия	17 (15,3%)
Хронический пиелонефрит	6 (5,4%)
Аномалия развития мочевыводящих путей	5 (4,5%)
Поликистоз почек	10 (9%)
Ишемическая болезнь почек	2 (1,8%)
Хроническая болезнь почек неуточненного генеза	12(10,8%)
Гипертонический нефроангиосклероз	6 (5,4%)
Вторичный амилоидоз почек	2 (0,9%)
Индекс массы тела (кг / м <sup>2</sup> ) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, диапазон)	24,5 $\pm$ 4,0 (17,4–33,2)
Время проведения гемодиализа (среднее $\pm$ стандартное отклонение, диапазон, лет)	10,1 $\pm$ 5,6 (1–25)

Преобладающей причиной развития ХБП в изучаемой выборке пациентов были хронический гломерулонефрит (n=51) и диабетическая нефропатия (n=17). Больше

половины пациентов были в возрасте 48 лет и старше, 54,1% из них были мужчинами. Средний стаж гемодиализа составил более 10 лет.

Лабораторные характеристики и  $Kt / V$  пациентов, находящихся на гемодиализе, включенных в исследование представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Лабораторные характеристики и  $Kt / V$  пациентов, находящихся на гемодиализе, включенных в исследование

Параметр	$n = 111$
Гемоглобин (г/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	114,8 $\pm$ 22,3
Глюкоза в плазме (ммоль/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	6,15 $\pm$ 2,85
Креатинин (мкмоль/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	678,7 $\pm$ 204,1
Альбумин (г/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	36,1 $\pm$ 5,28
Кальций (ммоль/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	2,21 $\pm$ 0,26
Фосфор (ммоль/л) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	2,21 $\pm$ 0,49
С-реактивный белок (мг/л) (медиана, диапазон)	2,06 (0,03–36,04)
$Kt / V$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	1,49 $\pm$ 0,26

Все лабораторные характеристики находились в пределах значений рекомендуемых KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек). Уровень  $Kt / V$  свидетельствует об оптимальном очищении крови при гемодиализе.

Далее исследуемая популяция была стратифицирована по интенсивности боли согласно баллам по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), полученных по Краткому опроснику боли, данные представлены в Таблице 31.



Таблица 31 – Стратификация пациентов по возрасту и стажу гемодиализа в зависимости от интенсивности боли

ЧРШ 1–4, баллы	n	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3
Возраст, лет	19	49,68	52,00	24,00	67,00	41,00	57,00
Стаж гемодиализа, лет	19	5,32	4,00	1,00	15,00	3,00	7,00
ЧРШ 5–7, баллы	n	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3
Возраст, лет	45	51,56	52,00	23,00	77,00	42,00	63,00
Стаж гемодиализа, лет	45	9,33	9,00	0,00	24,00	5,00	12,00
ЧРШ 8–10, баллы	n	Mean	Median	Min	Max	Q1	Q3
Возраст, лет	16	54,00	53,50	38,00	78,00	43,00	61,00
Стаж гемодиализа, лет	16	11,44	10,00	0,00	24,00	6,00	17,00

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

Пациенты с текущей интенсивностью боли до 4 баллов по ЧРШ были младше и с меньшим стажем гемодиализа. 40,5% пациентов страдали от умеренной, а 15% от сильной боли. При сравнении медиан оценки интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале и стажа гемодиализа были получены статистически значимые отличия ( $p < 0,005$ ) (Таблица 32).

Чем дольше стаж гемодиализа, тем выше оценка интенсивности боли.

Сравнение по стажу гемодиализа, выраженности тревоги, депрессии и интенсивности боли между мужчинами и женщинами представлено в Таблице 33.

В изучаемой выборке женщины по сравнению с мужчинами достоверно дольше находились на программном гемодиализе и страдали от более интенсивной боли, тревоги и депрессии.

Пациенты с более высокими баллами оценки интенсивности боли по ЧРШ имели и достоверно более высокие баллы по опроснику PainDetect, данные

представлены в Таблице 34. Среди пациентов с хронической болью 61,5% испытали невропатическую боль (что отражено в баллах PainDetect).

Таблица 32 – Сравнение медиан оценки интенсивности боли и стажа гемодиализа по числовой рейтинговой шкале

ЧРШ	1-4	5-7	8-10	$p(K-W)$	$p(Med)T$
Стаж гемодиализа	4,00	9,00	10,00	0,005	0,020

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

Таблица 33 – Сравнение средних значений и медиан возраста, стажа гемодиализа, тревоги, депрессии, интенсивности боли между мужчинами и женщинами

	мужчины			женщины			
	N	Mean	Median	N	Mean	Median	P(M-W)
Возраст, лет	60	50,32	52,00	51	51,82	54,00	0,9
Стаж гемодиализа, лет	60	8,13	7,00	51	10,31	10,00	0,043
Тревога, баллы	60	9,05	8,00	51	10,20	10,00	0,034
Депрессия, баллы	60	9,05	8,00	51	10,31	11,00	0,019
ЧРШ, баллы	60	5,64	6,00	51	6,14	6,00	0,048

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

Наиболее частыми локализациями боли среди исследованных участков были боль в стопе (62,5%), боль в пояснице (52,7%), боль в голени (50,5%), боль в коленях (46,6%). Из пациентов с болью 1% сообщили о назначении обезболивающих препаратов, а немедикаментозное лечение боли не получал никто.

Таблица 34 – Интенсивность боли и сумма баллов по опроснику PainDetect

	ЧРШ 1–4, баллы	ЧРШ 5–7, баллы	ЧРШ 8–10, баллы
N	19	62	30
PainDetect, (Mean $\pm$ StD)	9,5 $\pm$ 5,1	13,9 $\pm$ 6,3	18,4 $\pm$ 7,6

$p(\text{ANOVA}) = 0,0003$ ,  $p(1-2) = 0,033$

$p(1-3) = 0,0003$

$p(2-3) = 0,039$

Далее было выполнено сравнение возраста, тревоги и депрессии при стратификации выборки в зависимости от стажа гемодиализа: до трех лет, от четырех до десяти лет, более десяти лет. Данные представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Сравнение выраженности тревоги и депрессии в зависимости от стажа гемодиализа

Показатели	Менее 3		4–10		Более 10		ANOVA
	n	Median	n	Median	N	Median	<i>P</i>
Возраст, лет	20	51,00	48	52,50	43	51,00	0,61 <0,0001
Стаж гемодиализа, лет	20	2,50	48	7,00	43	14,00	
Тревога, баллы	20	7,00	48	8,50	42	10,50	0,03 0,05
Депрессия, баллы	20	8,00	48	8,00	42	11,00	

Прослеживается статистически значимое увеличение выраженности тревоги и депрессии с увеличением стажа диализного лечения.

Так как паратиреоидный гормон (ПТГ) играет ключевую роль в развитии минерально-костных нарушений и боли, то вся выборка была разделена по уровню ПТГ. Принимая во внимание данные литературы по наличию предсказательной ценности уровня ПТГ ниже 150 пг/мл в отношении развития низкообменной остеодистрофии и более 300 пг/мл в отношении развития высокообменной остеодистрофии все пациенты (n=111) были распределены на группы в зависимости от диапазона лабораторных значений последнего: ПТГ<150 пг/мл, ПТГ 150–300 пг/мл и ПТГ >300 пг/мл (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение медиан выборки, стратифицированной по уровню паратгормона

Показатели	ПТГ <150		ПТГ 150–300		ПТГ >300		ANOVA
	N	Median	N	Median	N	Median	
Уровень ПТГ	22	42,77	6	183,89	83	783,63	<0,0001
Возраст, лет	22	52,00	6	54,00	83	52,00	0,509
Стаж гемодиализа, лет	22	7,00	6	8,50	83	9,00	0,295
Тревога, баллы	22	10,00	6	10,00	82	8,50	0,728
Депрессия, баллы	22	10,50	6	10,00	82	8,00	0,473
ЧРШ, баллы	22	6,00	6	6,50	82	6,00	0,650

Большинство пациентов (74%) имели уровень ПТГ соответствующий высокообменной дистрофии, а 19% – низкообменной. Статистически достоверных отличий по стажу гемодиализа, возрасту, выраженности тревоги и депрессии, интенсивности боли получено не было. С учётом появления лабораторных методов определения новых белков с гормональной активностью, которые регулируют минерально-костный гомеостаз с помощью ПТГ-независимого механизма на выборке из 42 пациентов было изучено влияние маркеров костного обмена на интенсивность болевого синдрома. Средний возраст составил  $51,8 \pm 2,3$  года, из них 17 мужчин, средний возраст  $47,3 \pm 4,42$  года, и 24 женщины, средний возраст  $54,8 \pm 2,3$  лет. Преобладающей причиной развития ХБП были нефропатия неуточненного генеза (n=18) и поликистоз почек (n=9).

Таблица 37 – Распределение пациентов по патологии

Нозология	Количество пациентов
Хронический гломерулонефрит	7 (15%)
Хронический пиелонефрит	3 (7,5%)
Аномалия развития мочевыводящих путей	3 (5%)
Поликистоз почек	9 (22,5%)
Нефропатия неуточненного генеза	18 (45%)

Значения лабораторных показателей, характеризующих костный обмен, представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Значения лабораторных показателей костного обмена

Показатель	Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
P, ммоль/л	2,1 (1,8; 2,4)
Са общий, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,3)
Показатель	Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
ПТГ, пмоль/л	66,7 (40,4; 91,8)
FGF23, пкг/мл	41,6 (5,5; 153,4)
Klotho, нг/мл	3,3 (0,05; 15,8)
25(ОН)Д, нмоль/л	34,6 (26,5; 55,2)
Маркеры образования кости	
Остеокальцин, нг/мл	273,6 (205,9; 329,4)
CICP, нг/мл	136,8 (112,2; 172,8)
Маркеры резорбции кости	
TRAP, Ед/л	5,5 (3,6; 7,7)
Остеопротегерин, пг/мл	205,0 (165,0; 295,0)
CrossLaps, нг/мл	2,7 (1,7; 3,4)

TRAP – активная изоформа 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы, CrossLaps – С-концевые телопептиды, образующихся при деградации коллагена 1 типа, CICP – С-концевые пропептиды коллагена 1 типа

Установлено, что средний уровень фосфора соответствовал гиперфосфатемии и составил 2,1 (1,8; 2,4) ммоль/л, а уровень общего кальция 2,2 (2,1; 2,3) ммоль/л. Средние уровни сывороточных концентраций FGF23 и Klotho составили 41,6 (5,5; 153,4) пкг/мл и

3,31 (0,05; 15,8) нг/мл соответственно. Концентрации маркеров резорбции и формирования костной ткани также оказались выше нормальных значений.

Мы проанализировали выборку, разделив её по интенсивности боли согласно баллам по числовой рейтинговой шкале и маркерам костного обмена, данные сравнения медиан представлены в Таблице 39.

Согласно Таблице 39 статистически значимые различия по интенсивности боли были получены с уровнями FGF23, являющегося маркером нарушения фосфорного обмена, фосфором и остеокальцином – маркером костеобразования.

Таблица 39 – Сравнение медиан интенсивности боли  
и маркеров костного обмена

ЧРШ, баллы	1-4	5-7	8-10	<i>p(K-W)</i>
FGF23, пкг/мл	145,15	13,60	5,50	0,044
Klotho, нг/мл	11,17	2,66	0,06	0,200
P, ммоль/л	1,95	2,18	2,25	0,05
Ca, общ моль/л	2,26	2,17	2,28	0,878
ПТГ, пг/мл	68,20	60,90	68,65	0,891
25ОНД, нмоль/л	37,70	30,70	48,30	0,309
Остеокальцин, нг/мл	262,65	266,20	329,40	0,047
TRAP, Ед/л	5,85	4,80	6,25	0,418
Остеопротегерин, пг/мл	205,00	210,00	225,00	0,960
СICP, нг/мл	113,40	130,20	158,40	0,129
CrossLaps, нг/мл	2,45	3,20	2,95	0,684

Далее исследуемая популяция была стратифицирована по стажу гемодиализа, данные сравнения медиан представлены в Таблице 40.

Такие показатели, как FGF23 и Klotho по мере увеличения продолжительности гемодиализа имели тенденцию к росту. Увеличение продолжительности диализного лечения было связано с ростом маркеров костной резорбции TRAP, CrossLaps, остеопротегерина и тенденцией к снижению маркеров костеобразования остеокальцина и СІСР. При разделении выборки по стажу гемодиализа были получены статистически значимые отличия по уровню фосфора и интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале.

## **6.2. Паратгормон и маркеры костного обмена у пациентов на программном гемодиализе**

Для каждой группы пациентов, стратифицированных по уровню лабораторных значений ПТГ: ПТГ<150 пг/мл (15,8 пмоль/л), ПТГ 150–300 пг/мл (15,8–31,5 пмоль/л) и ПТГ>300 пг/мл (31,5 пмоль/л) были определены биомаркеры костного обмена с целью выявления возможной связи между маркерами образования, резорбции костной ткани и уровнем ПТГ.

В результате полученных данных, 80% исследуемых пациентов имели уровень ПТГ>300 пг/мл (15,8–31,5 пмоль/л) и были отнесены к группе пациентов с высокой скоростью костного обмена, и только у 10% пациентов скорость костного обмена определена как низкая (уровень ПТГ<150 пг/мл). В ходе исследования установлено, что по мере возрастания концентрации ПТГ от <150 пг/мл до >300 пг/мл отмечается тенденция к нарастанию активности маркеров костной резорбции (TRAP:  $p=0,016$ ; CrossLaps:  $p=0,010$ ). Среди пациентов, имеющих уровень ПТГ<150 пг/мл, наблюдалась низкая активность маркеров костного обмена. Статистически значимых отличий в значениях интенсивности боли, тревоги и депрессии, а также возраста получено не было.

Хронический болевой синдром сопровождает практически всех пациентов на хроническом программном гемодиализе, 85,5% пациентов всей выборки страдают от слабой и умеренной боли, 15% от интенсивного болевого синдрома. Интенсивность

боли зависит от стажа диализного лечения, то есть чем дольше пациент получает протезирование функции почек, тем выше интенсивность боли, выраженность тревоги и депрессии. В исследуемой выборке женщины по сравнению с мужчинами достоверно дольше находились на программном гемодиализе и страдали от более интенсивной боли, тревоги и депрессии. Пациенты с более высокими баллами оценки интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале имели и достоверно более высокие баллы по опроснику PainDetect.



Таблица 40 – Сравнение возраста, интенсивности боли и маркеров костного обмена  
в зависимости от стажа гемодиализа

Показатели	Стаж ГД ≤ 3			Стаж ГД 4-10 лет			Стаж ГД >10			
	n	Mean	Median	N	Mean	Median	N	Mean	Median	ANOVA
Возраст, лет	6	40,33	38,00	19	58,37	57,00	17	51,65	51,00	0,009
ЧРШ, баллы	6	4,83	5,00	19	5,37	5,00	17	6,44	6,00	0,027
Тревога, баллы	6	9,00	8,00	19	8,95	8,00	17	10,65	11,00	0,220
Депрессия, баллы	6	9,67	9,50	19	8,68	8,00	17	10,47	11,00	0,211
FGF23, пкг/мл	6	50,15	6,10	19	75,15	36,80	17	74,25	51,20	0,593
Klotho, нг/мл	6	6,91	0,28	19	8,08	3,53	17	13,19	6,74	0,545
P, ммоль/л	6	2,52	2,45	19	2,24	2,13	17	1,85	1,71	0,025
Ca, общий ммоль/л	6	2,12	2,23	19	2,21	2,24	17	2,21	2,14	0,681
ПТГ, пг/мл	6	589,49	553,54	19	753,85	628,98	17	668,37	628,98	0,922
уровень 25ОНД, нмоль/л	6	34,63	33,15	19	43,59	38,70	17	34,36	31,60	0,207
Остеокальцин, нг/мл	6	327,43	332,30	19	275,61	308,50	17	247,68	244,70	0,131
TRAP, Ед/л	6	5,47	5,65	19	5,18	5,60	17	6,34	6,00	0,557
Остеопротегерин, пг/мл	6	186,67	175,00	19	252,63	240,00	17	284,71	210,00	0,451
CICP, нг/мл	6	172,40	148,80	19	139,33	126,00	17	167,60	163,20	0,239
CrossLaps, нг/мл	6	2,68	2,95	19	2,28	2,60	17	2,88	3,40	0,352

Таблица 41 – Значения концентраций исследуемых маркеров костного обмена в зависимости от уровня ПТГ у пациентов на программном гемодиализе

Уровень ПТГ, пг/мл	ПТГ						
	<150 пг/мл		150-300 пг/мл		>300 пг/мл		
Показатели	N	Median	N	Median	N	Median	ANOVA
Возраст, лет	5	52,00	3	57,00	34	53,50	0,611
ЧРШ, баллы	5	6,00	3	7,00	33	6,00	0,343
Тревога, баллы	5	11,00	3	12,00	34	8,00	0,393
Депрессия, баллы	5	8,00	3	12,00	34	8,50	0,503
FGF23, пкг/мл	5	48,80	3	51,20	34	20,35	0,821
Klotho, нг/мл	5	6,81	3	7,18	34	3,06	0,785
фосфор, ммоль/л	5	2,38	3	1,80	34	2,10	0,709
Кальций, моль/л	5	2,30	3	2,22	34	2,21	0,193
ПТГ, пг/мл	5	128,25	3	175,40	34	696,41	0,0001
уровень 25ОНД, нг/мл	5	32,70	3	17,80	34	34,35	0,353
Остеокальцин, нг/мл	5	195,80	3	309,20	34	270,65	0,705
TRAP, Ед/л	5	3,30	3	2,80	34	6,00	0,016
Остеопротегерин, пг/мл	5	250,00	3	240,00	34	200,00	0,320
CICP, нг/мл	5	114,00	3	110,40	34	156,00	0,023
CrossLaps, нг/мл	5	1,10	3	1,00	34	3,20	0,010

На нашей выборке мы не смогли доказать влияние уровня ПТГ на интенсивность болевого синдрома. Большинство пациентов (74%) имели уровень ПТГ, соответствующий высокообменной дистрофии, а 19% – низкообменной. При стратификации выборки по уровню ПТГ статистически достоверных отличий по стажу гемодиализа, возрасту, выраженности тревоги и депрессии, интенсивности боли получено не было. С учётом появления лабораторных методов определения

новых белков с гормональной активностью, которые регулируют минерально-костный гомеостаз с помощью ПТГ-независимого механизма на выборке из 42 пациентов было изучено влияние маркеров костного обмена на интенсивность болевого синдрома. Статистически значимые различия по интенсивности боли были получены с уровнями фосфора, FGF23, являющегося маркером нарушения фосфорного обмена и остеокальцина – маркера костеобразования. При стратификации выборки по стажу гемодиализа были получены статистически значимые отличия по уровню фосфора и интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале.

\* \* \*

Более 50 лет гемодиализ является успешным методом, протезирующим одну из жизненно-важных функций. Длительное время его эффективность оценивалась в основном по выживаемости пациентов, однако по мере развития этого метода и увеличения пожилых коморбидных пациентов, качество жизни, связанное со здоровьем, становится все более важным критерием. Считается, что боль является основным фактором, способствующим снижению качества жизни в популяции пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [353]. Более того, была доказана связь между оценкой качества жизни, заболеваемостью и смертностью у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [198].

Наше исследование показало, что боль является частым страданием у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Почти все наши пациенты испытывали боль той или иной интенсивности. В систематических обзорах F. Murtagh, K. Zhang и S. Davidson [329; 227; 358] говорится о средневзвешенной распространенности боли около 47%, но диапазон значений составлял от 8 до 82%. Такой широкий разброс, вероятно, связан с различиями в определении хронической боли и методах, используемых для ее оценки.

Интенсивность боли в изученной нами группе пациентов и в опубликованных исследованиях оказалось различной. Так в работе S. Davison 55% пациентов оценили свою боль как сильную [110], тогда как в нашей выборке только 15 % испытывали интенсивную боль, а 40,5% больных страдали от умеренной боли. В систематическом обзоре Dos Santos P.R., включающем двадцать пять исследований с участием 98 162 взрослых пациентов на хроническом программном гемодиализе, приводятся данные о высокой распространенности умеренной боли [250]. Различия в полученных результатах могут быть объяснены особенностями восприятия боли, возможно, вследствие культурных и этнических факторов. В большинстве опубликованных исследований обнаружена значимая положительная корреляция между продолжительностью диализа и хронической болью [110], что полностью подтверждается результатами, полученными на нашей выборке.

Данные о влиянии пола на интенсивность боли среди пациентов на гемодиализе противоречивы. В исследованиях Barakzoy AS сообщалось об отсутствии влияния возраста и пола на боль среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе [40]. Однако, в крупном исследовании F. Caravaca [230] обнаружено, что женщины и пожилые пациенты чаще страдают от боли, что согласуется с нашими данными. Возможно, это связано с тем, что женщины выражают свои жалобы чаще, чем мужчины, имея более низкий болевой порог из-за особенностей болевой чувствительности [113].

Связь между болью, тревогой и депрессией хорошо известна [32]. Симптомы депрессии и боли часто встречаются у пациентов, получающих диализное лечение. По нашим данным клинически значимую тревогу мы обнаружили у 43% пациентов, а клинически значимая депрессия была зарегистрирована у 27% больных, что способствует усилению интенсивности боли [116].

Наиболее частыми локализациями боли были боль в стопе (62,5%), боль в пояснице (52,7%), боль в голени (50,5%), боль в коленях (46,6%), а также по боли по типу «носков», «гольфов» и «перчаток».

Мышечно-скелетная боль, которая имеет преимущественно ноцицептивный механизм формирования, считается самой распространенной формой хронической боли у пациентов на программном гемодиализе [107; 229]. Однако нейропатическая боль по данным Mambelli встречается у 50–90% диализных пациентов [330], в то время как в популяции её частота не превышает 3–17% населения в целом [344]. Среди пациентов изученной выборки с болевым синдромом 61,5% страдали от невропатической боли (согласно баллам по опроснику PainDetect), что согласуется с данными T. Fleishman [146].

Единичные исследования посвящены анализу взаимосвязи между болью и биохимическими параметрами, особенно минерально-костными нарушениями [60; 233]. E.Golan et al. сообщили, что пациенты на программном гемодиализе с хронической болью имели статистически значимо более высокий ПТГ [60]. Они не обнаружили какой-либо существенной разницы между уровнями фосфора в сыворотке крови пациентов с хронической болью.

В нашем исследовании плазменный уровень фосфора был связан с интенсивностью боли, тогда как статистически значимых различий в уровне ПТГ мы не получили. Аномальные концентрации фосфатов в сыворотке крови являются независимым фактором риска многих органических нарушений и смертности у пациентов на гемодиализе.

Скелет является основным местом хранения и одним из важнейших физиологических регуляторов метаболизма кальция и фосфата наряду с почками. Низкая концентрация внеклеточного фосфата в костной ткани имеет решающее значение для апоптоза зрелых хондроцитов в зоне роста и каскада событий, ведущих к нормальному росту кости, таких как инвазия кровеносных сосудов и минерализация [220]. Поэтому аномальный уровень фосфата в сыворотке, несомненно, является одним из основных компонентов минерально-костных нарушений. Уровень циркулирующего фосфата медленно увеличивается по мере прогрессирования ХБП и прямо или косвенно способствует хрупкости скелета и

боли, особенно за счет стимуляции выработки FGF23 [22; 276], что подтверждают и наши результаты (Таблица 41). Уровни FGF23 в сыворотке крови значительно раньше повышаются на 1–5 стадиях ХБП, чем уровень ПТГ. FGF23, продуцируемый остеоцитами и остеобластами, регулирует физиологические функции почек, стимулирует экскрецию фосфатов с мочой и подавляет синтез кальцитриола после связывания комплекса, образованного альфа-клото. FGF23 также контролирует процесс минерализации костей. Дальнейшая задержка фосфора играет центральную роль в повышение концентрации паратиреоидного гормона, снижение уровня витамина D, которые в свою очередь также связаны с развитием многих изменений органов и системах [307].

В крупном исследовании N.Campos-Obando уровень фосфатов в сыворотке был связан с риском переломов [62]. Снижение костной массы и повышенный риск переломов, обусловленные гиперфосфатемией, могут быть опосредованы более низкой пролиферацией остеобластов за счет инсулинового фактора роста 1 и экспрессии гена остеопонтина [50]. Более того, высокий уровень фосфата подавляет резорбцию кости за счет стимуляции продуцируемого остеобластами остеопротегерина [226].

Коллектив исследователей под руководством Noordzij [233] проанализировали данные проспективного Нидерландского совместного исследования адекватности диализа (NECOSAD) и сообщили, что нарушение минерального обмена было связано с мышечной болью и судорогами у диализных пациентов, которые усиливались с увеличением стажа гемодиализа. Через три месяца после начала диализа 68% пациентов беспокоили мышечные боли, а через 4 года после начала диализного лечения этот показатель увеличился до 81%. У пациентов с умеренно повышенным уровнем фосфора в плазме мы обнаружили на 20% повышенный риск мышечной боли [OR: 1,2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–1,5]

Таким образом, коррекция гиперфосфатемии, снижение уровня сывороточного фосфора могут оказывать положительное действие и на течение диализной нейропатии и облегчить бремя болевого синдрома.

### **6.3. Термальное количественное сенсорное тестирование у пациентов на программном гемодиализе**

Выборка всех диализных пациентов была стратифицирована на 3 группы по оценке PainDetect (PD) меньше 12 баллов,  $\geq 12$ –18 и больше 18 баллов. Проведено сравнение средних значений порогов КСТ между указанными 3 группами. Результаты представлены в Таблице 42.

Средние значения всех порогов обнаружения имеют статистически значимое различие между группами с оценкой  $<12$  баллов,  $\geq 12$  баллов и  $\geq 18$  по шкале PD, за исключением теплового порога С6 справа.

Таким образом, сумма баллов по опроснику PainDetect достаточно точно отражает наличие нейропатического компонента боли и может служить скринингом для определения механизма формирования боли.

Далее по порогам КСТ была проведена процедура иерархического кластерного анализа.

Таблица 42 – Параметры термального количественного сенсорного тестирования и баллы по опроснику PainDetect

PD	L <sub>5</sub> Left	L <sub>5</sub> Right	C <sub>6</sub> Left	C <sub>6</sub> Right	L <sub>5</sub> Left	L <sub>5</sub> Right	C <sub>6</sub> Left	C <sub>6</sub> Right
	Пороги обнаружения на холод				Пороги обнаружения на тепло			
$<12$	26,3	27,1	28,5	29,3	39,8	39,4	35,8	35,4
$\geq 12$ -18	20,3	21,8	24,8	26,2	43,1	42,4	37,7	36,7
$\geq 18$	16,5	18,7	22,8	25,1	44,6	43,5	38,7	37,5
P(T-test)	$<0,0001$	$<0,0001$	0,0001	0,0002	0,0004	0,001	0,02	0,06

В результате кластерного анализа выборка пациентов была разбита на 5 кластеров (Рисунок 28). От более детального деления выборки отказались, так как кластеры принимали слишком малый объем, что не позволяло применить статистические методы.

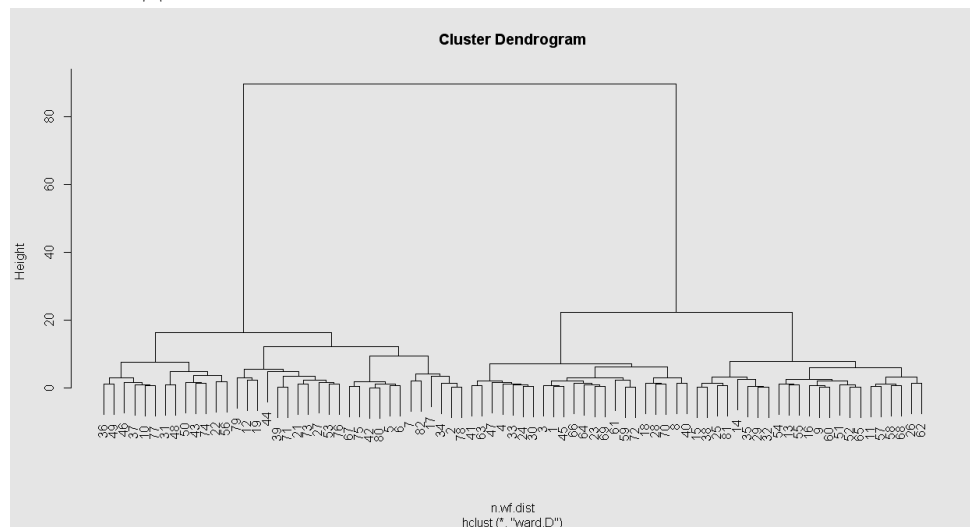


Рисунок 28 – Результаты кластерного анализа.

Характеристика кластеров представлена в Таблице 43.

Таблица 43 – Характеристика кластеров

Показатели	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5	p
Количество пациентов	22	12	23	13	11	
Возраст, лет	50,5	55,8	50,9	51,8	50,1	0,803
Тревога, баллы	8,9	11,9	8,7	12,4	10,6	0,0001
Депрессия, баллы	9,6	10,7	8,4	11,3	10,6	0,048
Стаж гемодиализа	8,3	11,7	7,7	8,0	10,8	0,049
ЧРШ, баллы	5,7	6,2	4,8	7,3	6,5	0,0002
Провоцируемая боль, баллы	1,3	1,6	1,0	1,9	1,9	0,053
Спонтанная боль, баллы	2,0	2,8	1,3	3,0	1,9	0,0001
Фосфор, ммоль/л	2,5	2,1	1,8	2,2	2,3	0,017
ПТГ пг/мл	692,8	487,9	687,1	530,4	702,3	0,669
Кальций, ммоль/л	2,3	2,3	2,2	2,4	2,2	0,492



Полученные кластеры пациентов имели статистически значимое различие по средним значениям всех порогов обнаружения и болевых порогов КСТ (Рисунки 29–31).

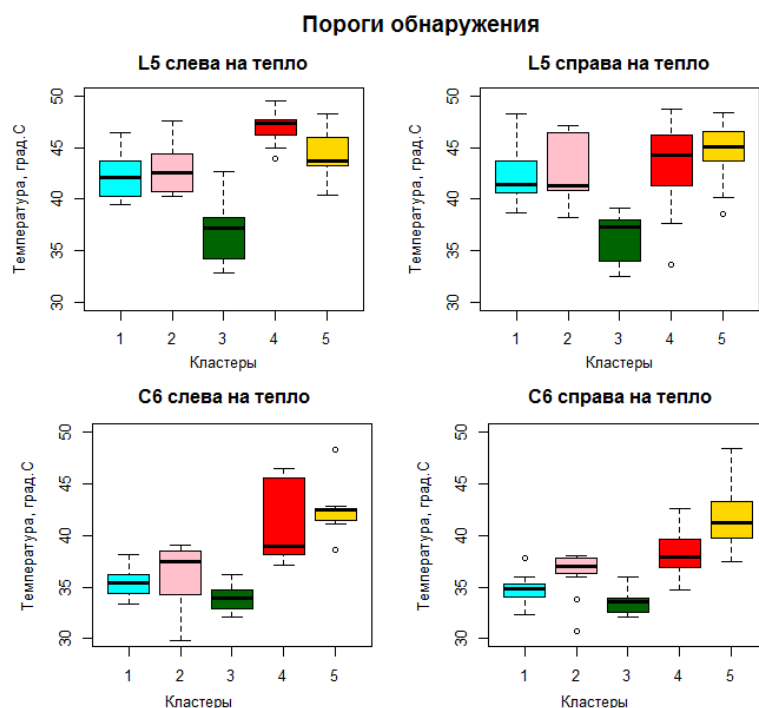


Рисунок 29 – Пороги обнаружения на тепло.

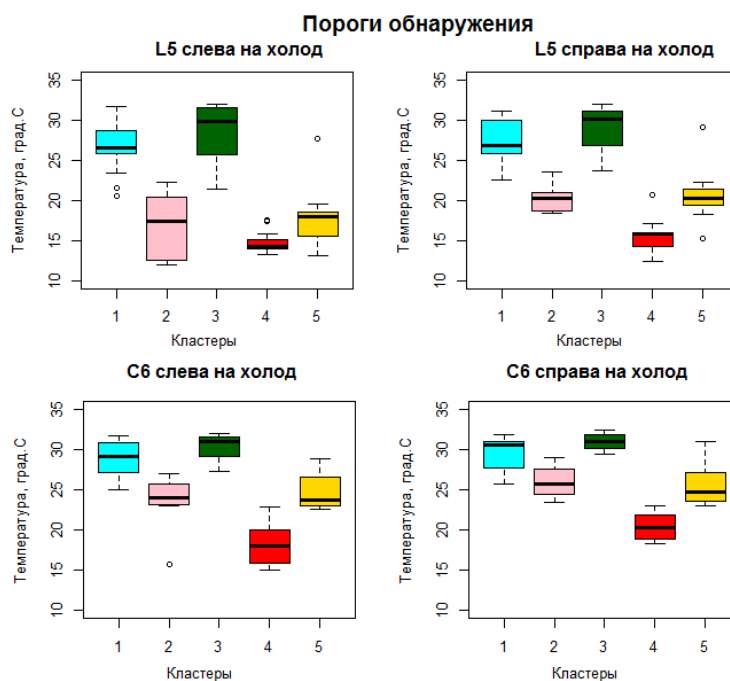


Рисунок 30 – Пороги обнаружения на холод.

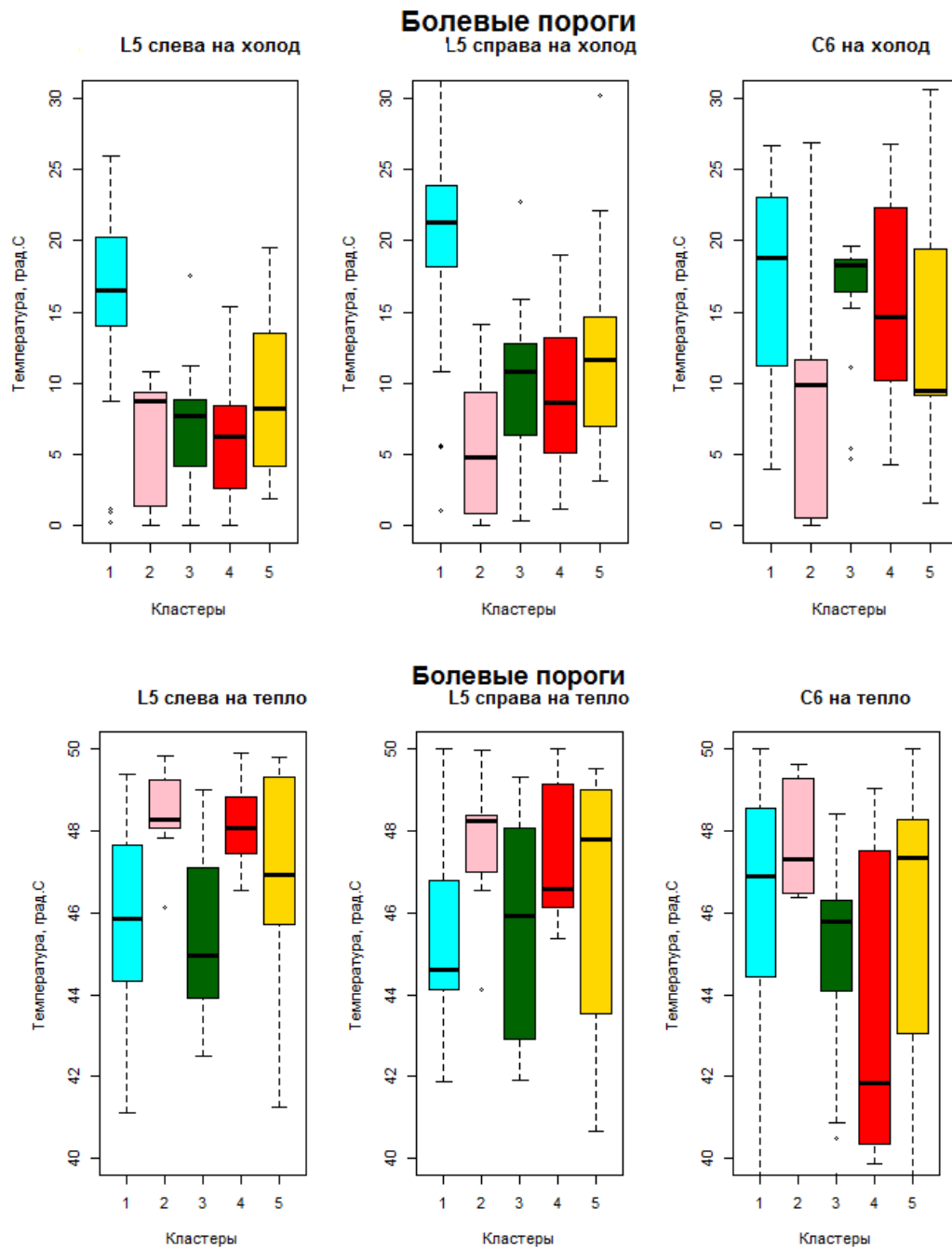


Рисунок 31 – Болевые пороги на холод и тепло.

Кластеры статистически значимо различались по средним значениям оценок тревоги и депрессии (HADS) и оценке интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале. Наибольшие средние значения оценок тревоги и депрессии, а также оценки интенсивности боли были получены в кластерах 2, 4 и 5. В кластере 4 эти оценки

имели наибольшие значения. Это кластер составляли пациенты, имеющие наибольший стаж гемодиализа.

Средний уровень фосфора также имел статистически значимое различие между кластерами (Таблица 43), тогда как для средних уровней кальция и ПТГ статистически значимых различий между кластерами не было получено.

Сравнение кластеров по средним значениям сенсорных фенотипов показало, что средние баллы жжения, покалывания, болевых атак и онемения имеют статистически значимое различие между кластерами, тогда как аллодиния, боль при воздействии температур и боль при надавливании не имеют существенных различий (Рисунок 32). Особо необходимо отметить аллодинию. В кластере 3 среднее значения этой оценки составляет 0,4 балла, тогда как в кластере 4 – 1,8 балла (наименьшее и наибольшее значения различаются более чем в 4 раза), однако статистически значимого различия нет. Вероятно, это объясняется особенностями распределения и для уточнения этого вопроса необходим больший объем выборки.

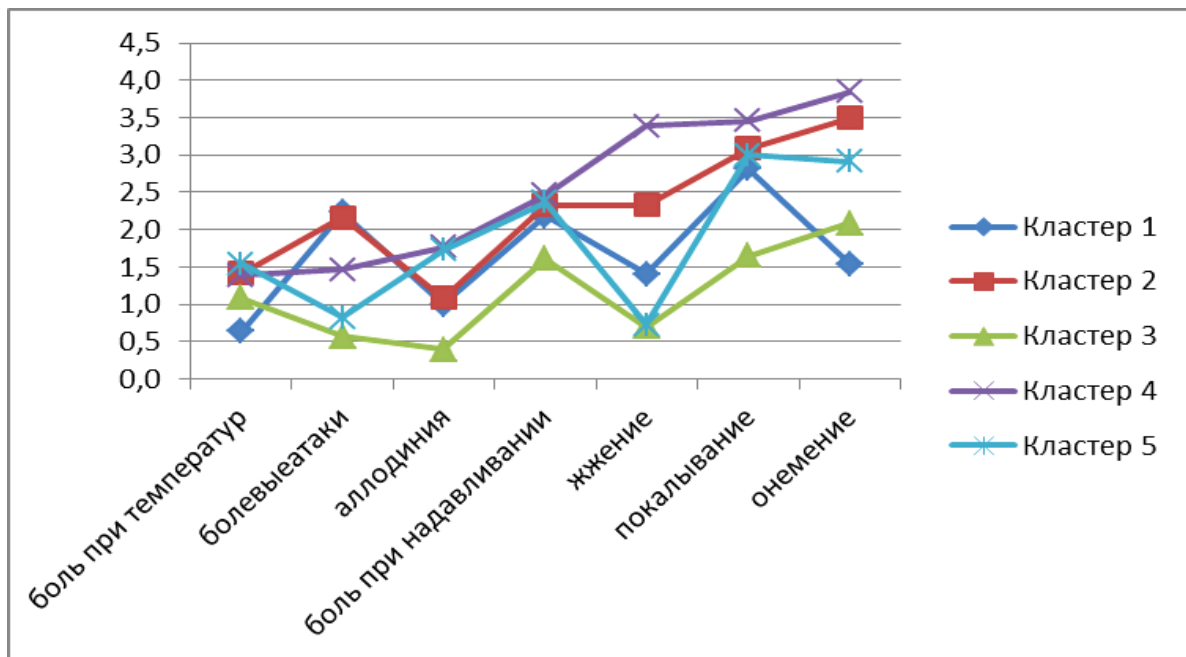


Рисунок 32 – Сенсорные фенотипы кластеров.

Средние значения оценок провоцируемой и спонтанной боли статистически значимо различны между кластерами. Наибольшие оценки провоцируемой боли наблюдаются в кластерах 4 и 5, а спонтанной боли – в кластерах 2 и 4. При сравнении кластеров по оценкам спонтанной/провоцируемой боли (Рисунок 33, Таблица 43) можно заметить, что в кластере с наибольшим средним значением ЧРШ спонтанная боль превышает в среднем 3 балла. В кластере с наименьшим средним значением интенсивности боли и спонтанная и провоцируемая боль не превышает 1,5 балла.

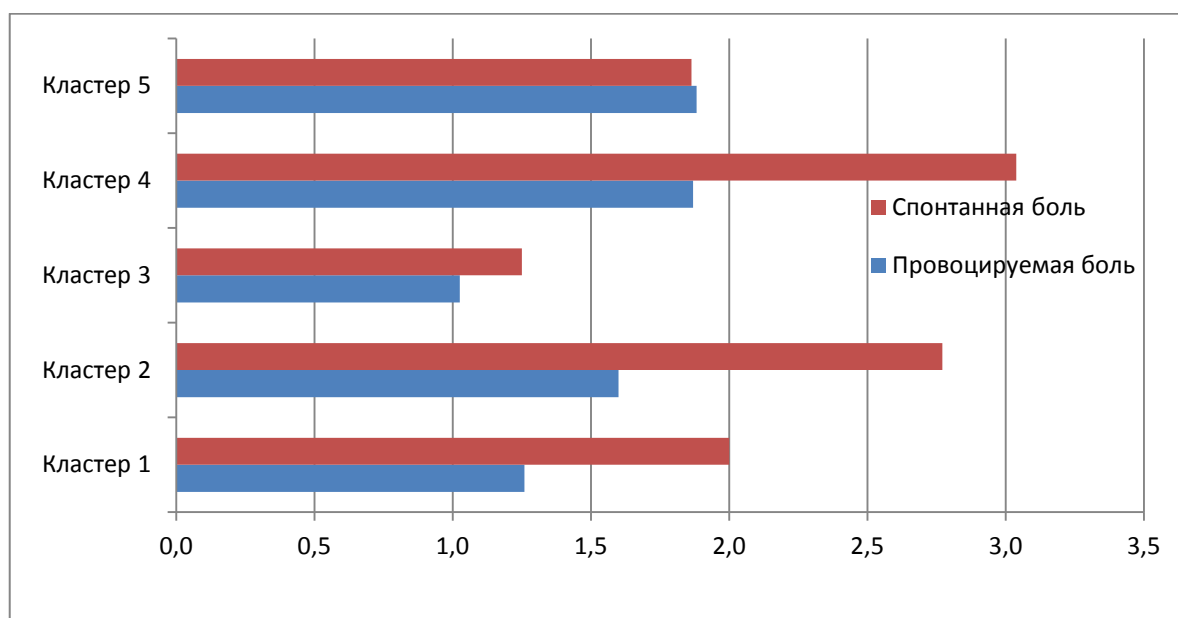


Рисунок 33 – Сравнение уровней спонтанной и провоцируемой боли между кластерами.

Фактически у всех исследованных пациентов мы обнаружили изменения термальных порогов обнаружения и боли, причём изменения были выражены больше в нижних конечностях, чем в верхних. Было установлено, что больший стаж диализного лечения приводил к более выраженным изменениям температурной чувствительности, формируя деафферентационный тип ноцицептора. Только в кластере 3, где стаж диализа был небольшим, пороги обнаружения на холод и тепло

соответствовали типу «раздраженного» ноцицептора. Средний уровень фосфора также имел статистически значимое различие между кластерами и был самым низким в кластере 3 (Таблица 43), тогда как для средних уровней кальция и ПТГ статистически значимых различий между кластерами не было получено.

Наши данные согласуются с фактами, приведенными в обзоре C.R. Camargo [61] где гиперфосфатемия вызывает хроническую уремическую деполяризацию нервов, нарушая нормальный ионный градиент и, следовательно, активирует опосредованные кальцием процессы, ведущие к гибели аксонов [274].

Опубликованы единичные исследования о применении термального количественного сенсорного тестирования при диализной нейропатии. Ещё в 1985 г. в работе U. Lindblom [204] было показано, что аномальные тепловые ощущения были обнаружены у 30% пациентов на программном гемодиализе, а нарушения температурной чувствительности являлось первым признаком невропатии у 15% пациентов.

В исследовании группы под руководством Кио [42] было показано, что аномальные пороги обнаружения на холод регистрировались у 65–81,9% пациентов, а на тепло 82,5–95,8%, причем у пациентов мужского пола и старшего возраста эти изменения регистрировались чаще (ОШ, 1,081; 95% ДИ, 1,026–1,139,  $p = 0,003$  ОШ, 4,450; 95% ДИ, 1,250–15,836,  $p = 0,021$ ).

Таким образом, температурное количественное сенсорное тестирование является чувствительным методом обнаружения поражений мелких волокон. Степень изменения зависит от стажа гемодиализа и уровня фосфора.

#### **6.4. Синдром крампи у пациентов с терминальной стадией ХБП во время гемодиализа**

С целью оценки частоты и интенсивности синдрома крампи у пациентов с терминальной стадией ХБП во время гемодиализа и определения влияния потенциально модифицируемых факторов риска на их развитие обследовано 111

пациентов. Из них 60 (54,1%) мужчин и 51 (45,9%) женщина. Пациенты были разделены на две группы согласно наличию или отсутствию синдрома крампи: в общей выборке пациентов с крампи было 61(55,0%), без крампи – 50 (45,0%).

Из данных этой таблицы следует, что риск развития синдрома крампи существенно зависит от стажа ГД (Таблица 44).

Сравнение средних значений числовых показателей по возрасту, длительности гемодиализа, уровню депрессии и тревоги, а также по междиализной прибавке массы тела между двумя группами пациентов в зависимости от развития у них синдрома крампи указывало на существенные различия, которые были статистически значимыми (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнение средних значений исследуемых показателей между группой пациентов с синдромом крампи и группой больных без крампи  $M \pm Std$

Показатели	Крампи		<i>P</i>
	Отсутствовали (n=50)	Имелись (n=61)	
Возраст, г.	46,72±11,78	54,52±11,68	0,0007
Тревога	7,46±1,42	11,93±2,00	<0,000001
Депрессия	7,52±2,24	11,34±2, 60	<0,000001
Прибавка в массе тела, кг	2,73±0,62	4,17±0,63	<0,000001
Стаж ГД, г	7,78±5,02	10,25±5,78	0,0195

ГД – гемодиализ.

Пациенты с болевым синдромом по типу крампи достоверно были старше по возрасту и имели клинически значимую тревогу и депрессию. Анализ полученных данных показал, что риск развития синдрома крампи существенно зависит от стажа

гемодиализа. Более отчетливо это видно на диаграмме (Рисунок 34), где показана доля пациентов в зависимости от развития или отсутствия синдрома крампи и стажа гемодиализа.

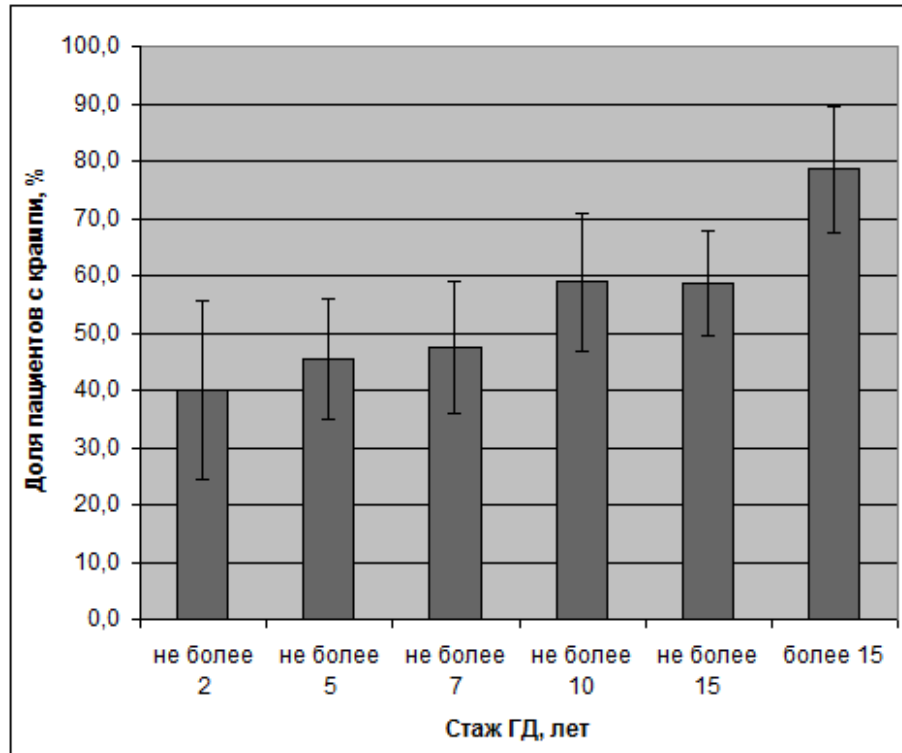


Рисунок 34 – Динамика доли пациентов с синдромом крампи (%) в зависимости от стажа гемодиализа.

При небольшой длительности гемодиализа преобладают пациенты без синдрома крампи, но их доля постепенно приближается к доле пациентов с синдромом крампи по мере увеличения стажа гемодиализа. После 7 лет доля пациентов с синдромом крампи становится больше, чем без крампи, и увеличивается по мере увеличения стажа гемодиализа вплоть до 80% после 15 лет диализного лечения.

Взаимосвязь пола и синдрома крампи не проявилась достаточно отчетливо (Таблица 45), хотя, возможно, пациенты женского пола более склонны к наличию

крампи. Однако статистической значимости этого эффекта на данной выборке не получено.

Таблица 45 – Связь пола больного и риска развития синдрома крампи

Пол	Крампи		ОШ (95%ДИ) <i>p</i>
	Имелись (n=61)	Отсутствовали (n=50)	
Мужчины	30 (50,0%)	30 (50,0%)	0,6 (0,3; 1,4)
Женщины	31 (60,8%)	20 (39,2%)	0,26

Была выявлена отчетливая тенденция взаимосвязи синдрома крампи с наличием междиализной прибавки массы тела (Таблица 46).

Таблица 46 – Взаимосвязь междиализной прибавки в массе тела и интенсивности боли

Кол-во пациентов, <i>n</i>	Оценка интенсивности боли по ЧРШ, баллы								
	0	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	3	20	16	7	6	4	3	2
Прибавка массы тела, кг	2,73 (0,62)	3,63 (0,23)	3,73 (0,12)	4,01 (0,18)	4,21 (0,21)	4,63 (0,42)	4,63 (0,56)	5,57 (0,40)	6,10 (0,14)

*Примечание:* результаты по прибавке массы тела представлены в виде среднего значения (стандартного отклонения).

На интенсивность боли оказывает влияние выраженность междиализной прибавки в массе тела, что отражено в на Рисунках 35 и 36. Наименьшее среднее значение междиализной прибавки веса ассоциировалось с отсутствием боли (0 баллов по ЧРШ), наибольшее – с оценкой по 9 баллов по ЧРШ.



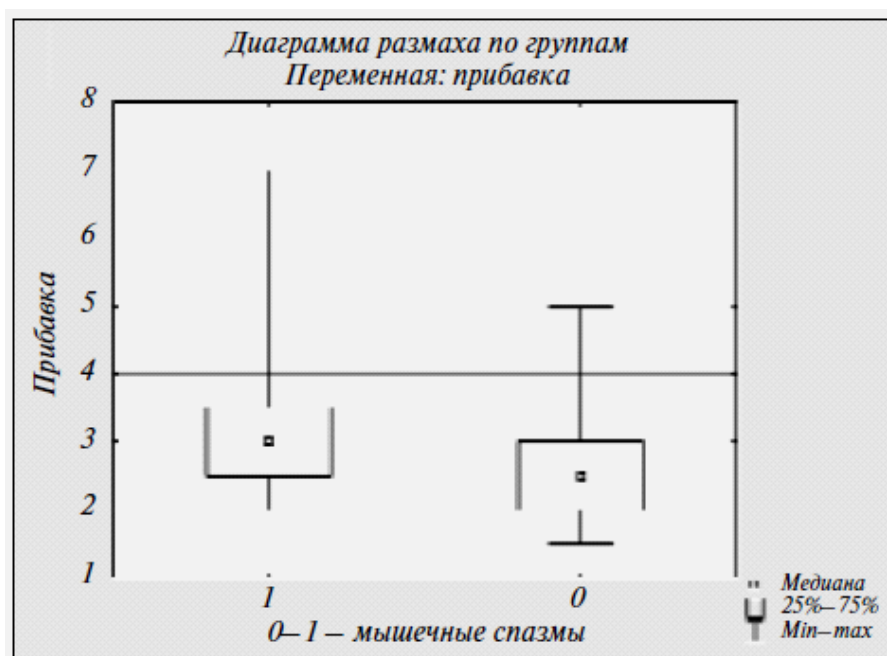


Рисунок 35 – Зависимость междиализной прибавки массы тела и мышечных спазмов.

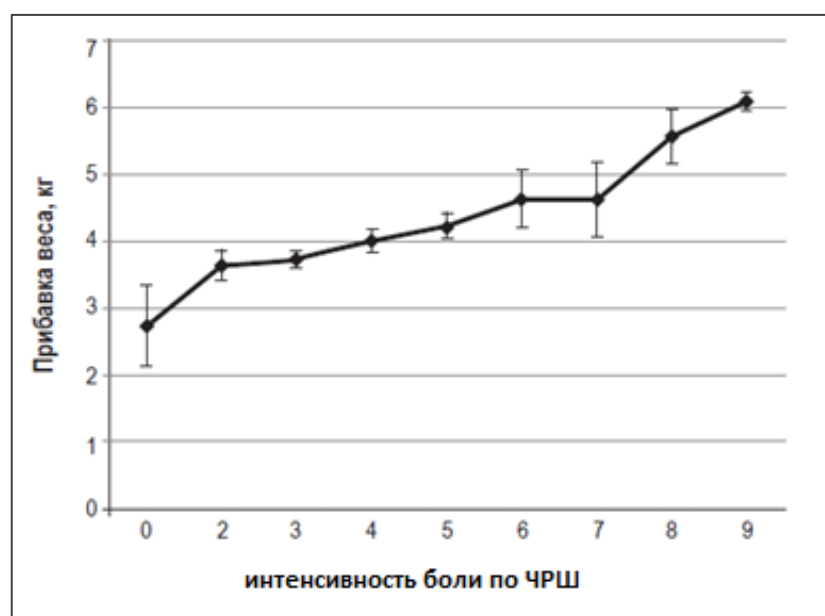


Рисунок 36 – Зависимость увеличения средней прибавки массы тела и оценки интенсивности болевого синдрома (средние значения и стандартные отклонения).

Установлена отчетливая тенденция взаимосвязи синдрома крампи с наличием сахарного диабета (Таблица 47). Так, среди пациентов, не имеющих сахарного

диабета, частота отсутствия крампи была в два раза ниже, чем в группе больных с сахарным диабетом (48,4% против 21,4% соответственно). Наличие сахарного диабета увеличивало шансы развития крампи более чем в три раза, по сравнению с группой, где сахарный диабет отсутствовал. Эффект не достиг статистической значимости на данной выборке, но вероятность  $p=0,07$  достаточно близка к пороговой величине значимости, чтобы считать этот факт значимым.

Таблица 47 – Связь сахарного диабета и риска развития крампи

Сахарный диабет	Крампи есть	Крампи нет	ОШ (95%ДИ), $p$
есть	11 (78,6%)	3 (21,4%)	3,5 (0,9; 13,1), 0,07
нет	50 (51,5%)	47 (48,5%)	
Всего	61	50	

Была исследована взаимосвязь ряда модифицируемых факторов с частотой синдрома крампи в общей выборке. Так, среди пациентов с артериальной гипотонией лишь у 10,7% отсутствовал синдром крампи, тогда как в группе без артериальной гипотонии доля таких больных составила 56,6% (Таблица 48). Наличие артериальной гипотонии во время диализа более чем в 10 раз увеличивает шансы развития крампи по сравнению с отсутствием этого фактора (ОШ=10,9), что является статистически значимым фактом ( $p=0,0002$ ).

Таблица 48 – Связь артериальной гипотонии и риска развития синдрома крампи

Артериальная гипотония	Крампи		ОШ (95%ДИ) $p$
	Имелись (n=61)	Отсутствовали (n=50)	
Есть	25 (89,3%)	3 (10,7%)	10,9 (3,0; 38,9)
Нет	36 (43,4%)	47 (56,6%)	0,0002

Взаимосвязь синдрома крампи с уровнем фосфатов крови наблюдается клинически, но не достигала статистической значимости (Таблица 49).

Шансы развития синдрома крампи среди больных с уровнем фосфора менее 1,7 ммоль/л приблизительно в два раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфора 1,7 ммоль/л и более ( $p=0,14$ ).

Таблица 49 – Влияние уровня сывороточного фосфора, кальция и паратгормона на риск развития синдрома крампи

Показатели	Крампи		Всего
	Имелись	Отсутствовали	
$P < 1,7$ ммоль/л	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20
$P \geq 1,7$ ммоль/л	53(58,2%)	38 (41,8%)	91
ОШ (95%ДИ) $p$	2,1 (0,8; 5,61) 0,14		
Са общ $< 2,4$ ммоль/л	33 (60,0%)	46 (40,0%)	79
Са общ $\geq 2,4$ ммоль/л	17 (41,8%)	15 (58,2%)	32
ОШ (95%ДИ) $p$	0,6 (0,3; 1,45) 0,28		
ПТГ $< 150$ нмоль/л	40 (44,4%)	50 (55,6%)	90
ПТГ $\geq 150$ нмоль/л	10 (41,8%)	11 (58,2%)	21
ОШ (95%ДИ) $p$	0,9 (0,3; 2,3) 0,79		

P – фосфор, Са – общий кальций, ПТГ – паратгормон, ОШ – отношение шансов.

Взаимосвязь между уровнем кальция и наличием синдрома крампи у пациентов весьма сомнительна. Отношение шансов указывает на некоторое снижение развития синдрома крампи у пациентов с уровнем кальция менее 2,4 ммоль/л, но данный эффект не достигает ни клинической, ни статистической значимости в данной выборке. Уровень ПТГ не отразился на развитии синдрома крампи.

Статистически значимого различия между группами с синдромом крампи и без крампи (Таблица 50) не получено ни по одному из трех показателей: ПТГ ( $p=0,87$ ); фосфор ( $p=0,25$ ); общий кальций ( $p=0,70$ ).

Таблица 50 – Характеристика интервалов значений паратгормона, фосфора и кальция в зависимости от наличия/отсутствия крампи

Показатели	Крампи	
	Имелись (n=50)	Отсутствовали (n=61)
	Median (Q1; Q2)	Median (Q1; Q2)
ПТГ, нмоль/л	66,95(38,50; 113,00)	78,20 (41,20; 115,00)
Р, моль/л	2,23 (1,82; 2,67)	2,03 (1,78; 2,49)
Са общ., моль/л	2,28 (2,10; 2,42)	2,27 (2,05; 2,40)

ПТГ – паратгормон, Р – фосфор плазмы, Са общ. – общий кальций.

Анализ результатов терапии различными фосфат-биндерами показал, что наиболее благоприятным в отношении снижения риска развития синдрома крампи является севеламер (Таблица 51, Рисунок 37). В группе, где применялся севеламер, более 60% пациентов не имели синдрома крампи.

Таблица 51 – Соотношение пациентов с крампи и без крампи, принимавших различные фосфат-биндеры

Крампи	CaCO <sub>3</sub> 1,5 г	CaCO <sub>3</sub> 3,0 г	Альмагель	Севеламер	Без ФБ	Всего
Нет	5 (31,3)	8 (50,0)	27 (44,3)	7 (63,6)	2 (50,0)	49
Есть	11 (68,7)	8 (50,0)	34 (55,7)	4 (36,4)	2 (50,0)	59
Всего	16	16	61	11	4	108

Примечание: ФБ – фосфат-биндеры. Результаты представлены в виде n (% от общего числа пациентов, принимающих соответствующий фосфат-биндер).

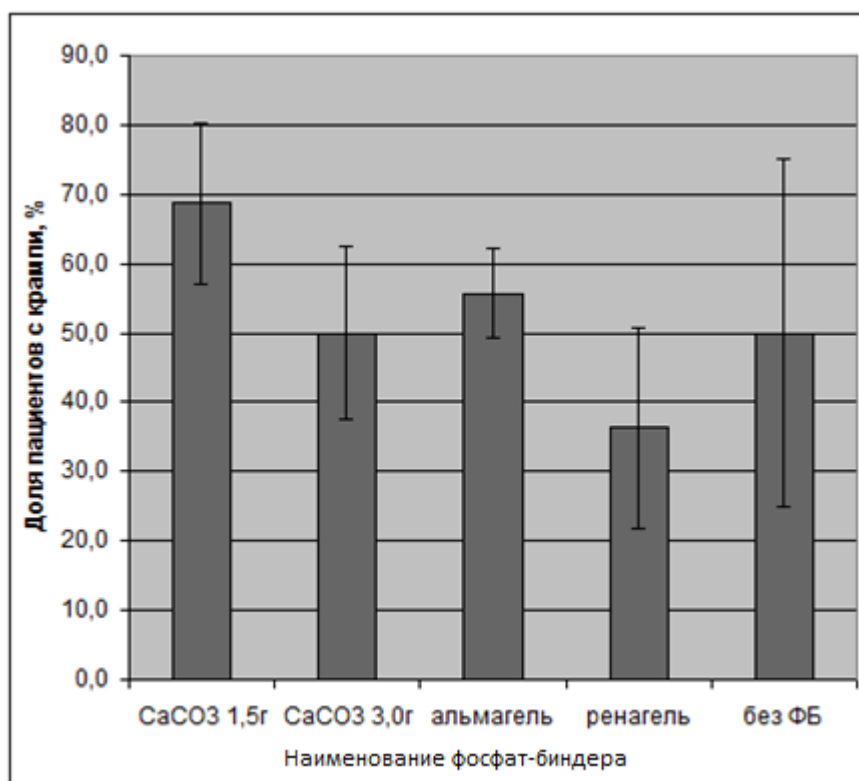


Рисунок 37 – Доля пациентов с синдромом крампи (%), принимающих различные фосфат-биндеры.

Синдром крампи является частым осложнением процедуры гемодиализа [104]. По данным E. Imani [180] частота мышечных судорог отмечалась у 55–60% пациентов. Р. Lynch (2014) [210] выявили крампи у 77% пациентов. В нашем исследовании синдром крампи выявлены у 60 (54%) пациентов, что сопоставимо с результатами наблюдений M. Noordzij [119]. Синдром крампи, чаще развивающиеся в нижних конечностях, особенно в мышцах голени [182], не являются опасным осложнением, но они существенно ухудшают состояние пациента и часто вынуждают его прервать сеанс ГД [128]. В нашем исследовании 7 (6%) из 111 пациентов, имевших судороги во время лечения, прервали сеанс гемодиализа досрочно.

Психологическое воздействие мышечных спазмов часто игнорируется, но синдром крампи оказывает значительное влияние на настроение и качество жизни пациентов. Эти болевые ощущения оцениваются пациентами на гемодиализе как

особенно тягостный симптом, напрямую связанный с развитием депрессии и низким качеством жизни [275]. Повторяющиеся эпизоды мышечных спазмов способствуют развитию хронической боли, отсутствию сна и негативному отношению к процедуре. В конечном итоге, это может приводить к принятию решения об отказе от диализного лечения [111].

Данные о влиянии возраста пациентов и стажа гемодиализа на развитие синдрома крампи противоречивы. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составлял 51,8 года, стаж гемодиализа – 7,7 года, процент пациентов, страдающих сахарным диабетом первого типа, – 15%. Группа исследователей изучала частоту развития синдрома крампи на выборке пациентов, где средний возраст составлял 59 лет, стаж гемодиализа колебался от 3 месяцев до 4 лет, а частота сахарного диабета в выборке – 16%, что соответствует полученным нами результатам.

Анализируя данные о влиянии пола на частоту развития мышечного спазма, мы не смогли выявить значимое действие этого фактора. Влияние тревоги и депрессии на частоту болезненных мышечных спазмов оказалось весьма значительным. В нашем исследовании у пациентов с синдромом крампи регистрировалась клинически значимая тревога или депрессия, что подтверждают результаты, полученные и другими исследователями [34].

Количество процедур диализа, осложненных судорогами, напрямую связано с процентным уменьшением массы тела, которое необходимо достигнуть за время диализного лечения. Увеличение требуемого процентного (от общей массы тела) снижения массы тела на 2%, 4% и 6% соответственно увеличивало частоту развития мышечных спазмов с 4, 26 и 49 эпизодов на 100 процедур диализа соответственно [283]. Более того, мы наблюдали отчетливое влияние междиализной прибавки на интенсивность испытываемой боли.

Во многих руководствах описывается связь электролитного баланса с развитием синдрома крампи, хотя она не всегда подтверждается в клинических исследованиях [268]. M. Noordzij et al. (2007) обнаружили значительное повышение

риска развития синдрома крампи у пациентов с умеренно повышенным уровнем фосфора в плазме [119]. Кроме того, эта же группа убедительно показала, что снижение плазменного уровня фосфора у пациентов, страдающих от синдрома крампи в течение года диализного лечения, статистически значимо способствует снижению частоты и интенсивности мышечных спазмов.

По нашим данным, взаимосвязь синдрома крампи с уровнем фосфатов крови наблюдается клинически, но не достигает статистической значимости на данной изученной выборке. Однако шансы развития крампи среди больных с уровнем фосфора  $<1,7$  ммоль/л приблизительно в 2 раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфора  $> 1,7$  ммоль/л.

Косвенно важность уровня плазменного фосфора для развития крампи подтверждают наши данные о влиянии приёма фосфат-биндеров на развитие мышечных спазмов.

По нашим наблюдениям, отношение шансов указывает на некоторое снижение частоты развития синдрома крампи у пациентов с уровнем кальция менее  $2,4$  ммоль/л, но данный эффект не достигал ни клинической, ни статистической значимости. Возможно, что существует связь между ПТГ и неврологическими осложнениями терминальной почечной недостаточности, но в нашем исследовании мы не смогли выявить влияние уровня ПТГ на развитие мышечных спазмов.

Таким образом, риск развития синдрома крампи существенно зависел от стажа гемодиализа: после 15 лет диализного лечения частота синдрома крампи достигала 80%. Взаимосвязь пола пациента и синдрома крампи отсутствовала. Частота крампи напрямую зависела от величины междиализной прибавки массы тела, наименьшая величина междиализной прибавки веса ассоциировалось с отсутствием болевого синдрома, наибольшее – с выраженным болевым синдромом. Развитие синдрома крампи сопряжено с сопутствующей соматической патологией: наличие сахарного диабета увеличивало шансы развития синдрома крампи более чем в три раза, артериальная

гипотония – более чем в 10 раз. Шансы развития синдрома крампи у больных с уровнем фосфора менее 1,7 ммоль/л в два раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфора 1,7 ммоль/л и более. Взаимосвязь между уровнем кальция и ПТГ и наличием синдрома крампи отсутствовала. На фоне назначения фосфат-биндера севеламера 60% пациентов не страдали от мышечных спазмов.

С целью выявления факторов, влияющих на развитие и тяжесть диализной полиневропатии обследовано 111 больных, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Группа была представлена 60 мужчинами и 51 женщиной, средний возраст которых составлял  $51,0 \pm 12,3$  года, длительность лечения на гемодиализе –  $10,1 \pm 5,6$  года. Хронический болевой синдром сопровождает практически всех пациентов на хроническом программном гемодиализе, 85,5% пациентов всей выборки страдают от слабой и умеренной боли, 15% от интенсивного болевого синдрома. Интенсивность боли зависит от стажа диализного лечения, то есть чем дольше пациент получает протезирование функции почек, тем выше интенсивность боли, выраженность тревоги и депрессии. В исследуемой выборке женщины по сравнению с мужчинами достоверно дольше находились на программном гемодиализе и страдали от более интенсивной боли, тревоги и депрессии. Пациенты с более высокими баллами оценки интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале имели и достоверно более высокие баллы по опроснику PainDetect.

На нашей выборке мы не смогли доказать влияние уровня ПТГ на интенсивность болевого синдрома. Большинство пациентов (74%) имели уровень ПТГ соответствующий высокообменной дистрофии, а 19% – низкообменной. При стратификации выборки по уровню ПТГ статистически достоверных отличий по стажу гемодиализа, возрасту, выраженности тревоги и депрессии, интенсивности боли получено не было. С учётом появления лабораторных методов определения новых белков с гормональной активностью, которые регулируют минерально-костный гомеостаз с помощью ПТГ-независимого механизма, на выборке из 42



пациентов было изучено влияние маркеров костного обмена на интенсивность болевого синдрома. Статистически значимые различия по интенсивности боли были получены с уровнями фосфора, FGF23, являющегося маркером нарушения фосфорного обмена и остеокальцина – маркера костеобразования. При стратификации выборки по стажу гемодиализа были получены статистически значимые отличия по уровню фосфора и интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале.

Фактически у всех исследованных пациентов мы обнаружили изменения термальных порогов обнаружения и боли, причём изменения были выражены больше в нижних конечностях, чем в верхних. Было установлено, что больший стаж диализного лечения приводил к более выраженным изменениям температурной чувствительности, формируя деафферентационный тип ноцицептора. Только в одном кластере, где стаж диализа был небольшим, пороги обнаружения на холод и тепло соответствовали типу «раздраженного» ноцицептора. Средний уровень фосфора также имел статистически значимое различие между кластерами, а следовательно, и с термальными порогоми обнаружения и боли, и стажем гемодиализа. Для средних уровней кальция и ПТГ статистически значимых различий между кластерами не было получено.

Основным результатом этого фрагмента работы явилось выявление факторов, способствующих развитию диализной полиневропатии, к которым относятся нарушение минерально-костного обмена, особенно гиперфосфатемия.

Наши наблюдения подтверждают данные Т. Basturk о преимущественном поражении нижних конечностей [148].

Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полиневропатии – потенциально модифицируемые.

Для профилактики гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза патогенетическая медикаментозная терапия должна быть направлена на

нормализацию кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, а также подавление гиперфункции околощитовидных желез [2].

Результаты исследований свидетельствуют, что коррекция статуса гидратации – не менее важная задача в практике программного гемодиализа, чем адекватная коррекция уремии для предупреждения развития крампи. Величина гипергидратации у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, складывается из междиализной прибавки в весе, практически целиком зависящей от количества потребляемой жидкости, а также выполнения рекомендаций по пищевому рациону и «базовой», персистирующей гипергидратации у пациентов с неправильно определенным сухим весом, характеризующим состояние нормогидратации или даже незначительной дегидратации [6]. Показано, что адекватный последиализный вес не достигается у трети пациентов на программном гемодиализе. В таких случаях даже незначительная междиализная прибавка в весе может приводить к гипергидратации, сопряженной с повышением уровня осложнений [326]. Во избежание междиализной прибавки массы тела был разработан алгоритм верификации статуса гидратации, позволяющий снизить выраженность осложнений и существенно повлиять на результаты программного гемодиализного лечения [16].

Таким образом, к факторам, способствующим развитию диализной полиневропатии, относятся гиперфосфатемия, гиперплазия паращитовидных желез на фоне вторичного гиперпаратиреоза, коррекция которых может способствовать снижению выраженности болевого синдрома. Коррекция статуса гидратации и междиализной прибавки массы тела может уменьшить частоту развития крампи во время гемодиализа.

## ГЛАВА 7

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНАЛЬГЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

### 7.1. Генотипирование онкологических пациентов

На первом этапе исследования было проведено генотипирование 196 пациентов ASA II–IV кл., со средним возрастом 61 (25–83 г.), мужчин – 75, женщин – 121, оперированных по поводу онкологической патологии. Частоты генотипов, аллелей для 4 исследуемых участков гена *COMT* представлены в Таблице 52.

При анализе полученных данных установлено, что распределение аллелей и генотипов по маркеру rs740603 G>A гена *COMT* соответствует равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=2,76$  (df=2,  $p>0,05$ )), тогда как распределения по другим изучаемым полиморфным маркерам не соответствуют равновесию Харди – Вайнберга (по маркеру rs4680 G>A гена *COMT*  $\chi^2=15,24$  (df=2,  $p<0,05$ ), по маркеру rs2097603 = rs2070577 A>G гена *COMT*  $\chi^2=88,16$  (df=2,  $p<0,05$ ), по маркеру rs4633 C>T гена *COMT*:  $\chi^2=61,45$  (df=2,  $p<0,05$ )).

Гаплотипы, составленные из трех исследованных локусов гена *COMT* (rs4680-rs740603-rs2097603) и их частота встречаемости в выборке представлены в Таблице 53.

Частоты трех наиболее часто встречающихся в данной выборке гаплотипов (rs4680-rs740603-rs2097603) составили 15,4% (GG-GA-AG) и по 11,8% (GA-GA-AG; AA-AA-AG). Четырнадцать различных гаплотипов с частотой более 2% описывали 94% всей выборки. Эти гаплотипы были пронумерованы от 1 до 14 в порядке убывания частоты, с которой они встречались в исследованной выборке.

Таблица 52 – Распределение частот аллелей и генотипов по изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT*

Генотип	Частота генотипа	Аллель	Частота аллелей	Генотип	Частота генотипа	Аллель	Частота аллелей
rs4680 G>A COMT				rs2097603 = rs2070577 A>G COMT			
<i>GG</i>	0,34	G	0,52	<i>AA</i>	0,18	A	0,59
<i>GA</i>	0,36	A	0,48	<i>AG</i>	0,81	G	0,41
<i>AA</i>	0,30			<i>GG</i>	0,01		
rs740603 G>A COMT				rs4633 C>T COMT			
<i>GG</i>	0,26	G	0,48	<i>CC</i>	0,20	C	0,58
<i>GA</i>	0,44	A	0,52	<i>CT</i>	0,76	T	0,42
<i>AA</i>	0,30			<i>TT</i>	0,04		

Статистически достоверного различия между распределением частот генотипов и гаплотипов между подгруппами мужчин и женщин, а также в разных возрастных подгруппах не наблюдалось.

Таблица 53 – Распределение частоты гаплотипов гена *COMT* в выборке

№ п/п	Гаплотипы			n (%)
	rs4680	rs740603	rs2097603	
1	GG	GA	AG	30 (15,4)
2	GA	GA	AG	23 (11,8)
3	AA	AA	AG	23 (11,8)
4	GA	AA	AG	18 (9,2)
5	AA	GA	AG	17 (8,7)
6	GA	GG	AG	15 (7,7)
7	GG	GG	AG	14 (7,2)
8	GG	AA	AG	10 (5,1)
9	AA	GG	AG	8 (4,1)
10	GG	GA	AA	7 (3,6)
11	GA	GG	AA	5 (2,6)
12	GA	GA	AA	5 (2,6)
13	GG	GG	AA	4 (2,1)
14	AA	GA	AA	4 (2,1)
Остальные				12 (6,0)

Распределение частот 14 гаплотипов по локализациям хирургического вмешательства, а также распределение частот локализаций в целом по выборке представлены в Таблице 54. Были получены статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) различия распределений частот для различных гаплотипов. Так, в целом по

выборке 28% пациентов, перенесших мастэктомию, имели один из наиболее часто встречающихся 14 гаплотипов. При этом доля пациентов с мастэктомией составляла 40–50% среди носителей некоторых наиболее часто встречающихся гаплотипов гена *COMT*.

Таблица 54 – Доля пациентов с определенным типом хирургического вмешательства среди носителей каждого гаплотипа rs4680-rs740603-rs2097603 гена *COMT*

Гаплотип	Локализация рака					
	молочная железа	легкое	желудок	толстая кишка	матка, яичники	другое
GG-GG-AA	0,50	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00
GG-GG-AG	0,50	0,21	0,00	0,14	0,00	0,14
GG-GA-AA	0,43	0,29	0,00	0,00	0,29	0,00
GG-GA-AG	0,41	0,14	0,10	0,17	0,10	0,07
GG-AA-AG	0,40	0,20	0,20	0,10	0,10	0,00
GA-GG-AA	0,00	0,40	0,00	0,00	0,60	0,00
GA-GG-AG	0,20	0,20	0,13	0,13	0,27	0,07
GA-GA-AA	0,00	0,20	0,40	0,20	0,20	0,00
GA-GA-AG	0,17	0,09	0,22	0,30	0,17	0,04
GA-AA-AG	0,17	0,11	0,28	0,28	0,17	0,00
AA-GG-AG	0,50	0,13	0,13	0,13	0,13	0,00
AA-GA-AA	0,50	0,25	0,00	0,00	0,25	0,00
AA-GA-AG	0,19	0,25	0,13	0,31	0,13	0,00
AA-AA-AG	0,13	0,17	0,09	0,30	0,17	0,13
Всего	0,28	0,17	0,14	0,21	0,16	0,05

В целом по выборке частота генотипов по экзону rs4680 не отличалась от европейской, где минорный аллель А в гомозиготном состоянии встречается в европейской популяции в приблизительно 30% случаев, гетерозиготы (А/Г) – в 35%, и GG – все оставшиеся варианты [256].

### 7.1.1. Оценка острой послеоперационной боли в зависимости от генотипа

Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от генотипа по всем изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT* представлена на Рисунке 38. Для rs4680, rs740603 и rs4633 различие медиан статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). В отношении rs2097603 различие по генотипам статистически не доказано.

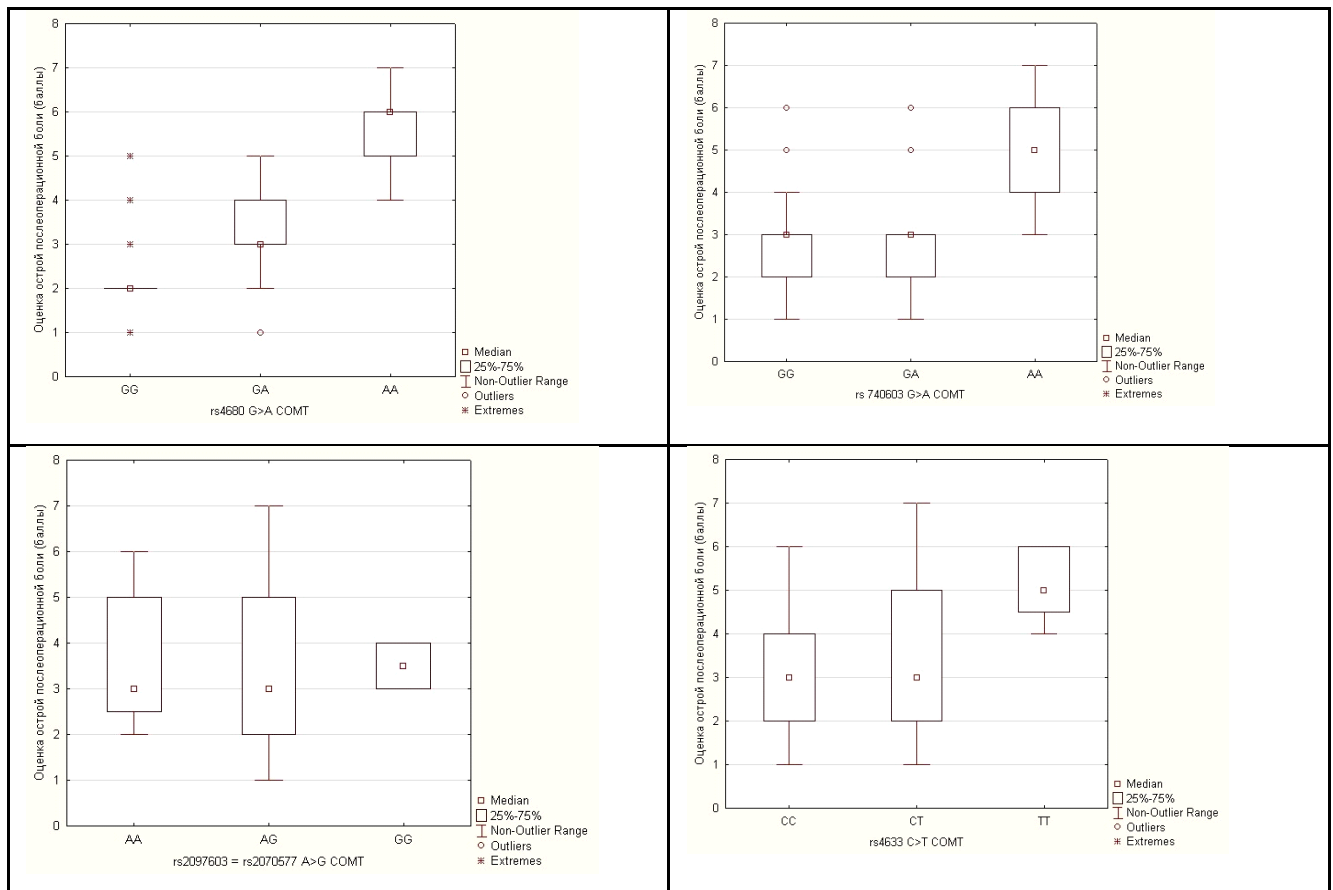


Рисунок 38 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале в подгруппах с указанными генотипами.

Для rs4680 и rs4633 оценка острой послеоперационной боли различалась для всех трех генотипов, тогда как для rs740603 оценка болевого синдрома различалась между генотипами GG и AA, GA и AA, различие оценки боли между GG и GA статистически недостоверно.

Был проведен анализ интенсивности острой послеоперационной боли в подгруппах пациентов, объединенных по 14 гаплотипам, описанным выше. Медианы, первый и третий квартили, а также максимальные значения оценки боли по ЧРШ были выше у гомозигот по мутантному аллелю, по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами по аллелю дикого типа), особенно по полиморфизму rs4680 в экзоне гена *COMT* (Таблица 55).

Таблица 55 – Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в зависимости от гаплотипа (rs4680-rs740603-rs2097603 гена *COMT*) пациентов

Гаплотип	Количество пациентов	Median	Q25	Q75	Min	Max
GG-GG-AA	4	2,00	2,00	2,50	2,00	3,00
GG-GG-AG	14	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00
GG-GA-AA	7	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00
GG-GA-AG	30	2,00	2,00	2,00	1,00	3,00
GG-AA-AG	10	4,00	4,00	5,00	4,00	5,00
GA-GG-AA	5	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
GA-GG-AG	15	3,00	2,00	3,00	2,00	3,00
GA-GA-AA	5	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
GA-GA-AG	23	3,00	3,00	3,00	1,00	3,00
GA-AA-AG	18	4,00	4,00	5,00	3,00	5,00
AA-GG-AG	8	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
AA-GA-AA	4	5,00	5,00	5,50	5,00	6,00
AA-GA-AG	17	5,00	5,00	6,00	5,00	6,00
AA-AA-AG	23	6,00	6,00	6,00	6,00	7,00



Выраженность тревоги по опроснику HADS в зависимости от генотипа представлена на Рисунке 39. Оценки по шкале тревоги достоверно выше у гомозигот по аллелю А rs4680 (10-14б), rs740603 (8-14б) и у гомозигот по аллелю Т rs4633 (9-14б).

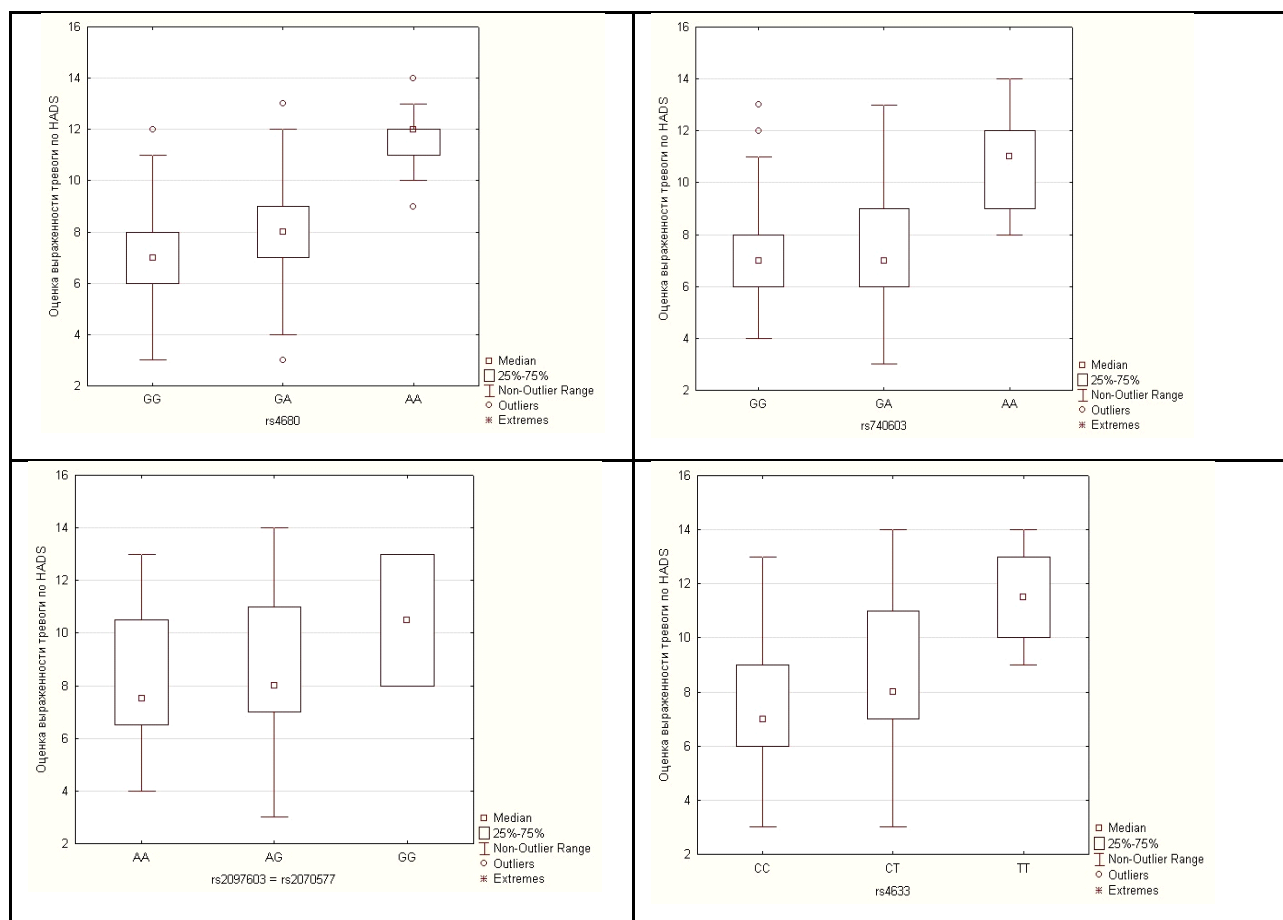


Рисунок 39 – Выраженность тревоги в зависимости от генотипа.

Наличие однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в экзоне rs4680, интронах rs740603, rs4633 значительно влияют на интенсивность послеоперационной боли и степень выраженности тревоги.

### 7.1.2. Интраоперационная потребность в фентаниле и генотипы

Средние значения дозы фентанила не имели статистически значимого различия между группами пациентов с различными генотипами для всех 4 исследованных участков гена *COMT*. Однако при исследовании средних дозировок фентанила в

подгруппах пациентов с различными гаплотипами были получены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия, между некоторыми подгруппами с полным отсутствием и наличием мутации по полиморфизму rs4680 (Таблица 56).

Таким образом, гаплотипы AA-AA-AG, AA-GG-AG, GA-AA-AG характеризовались меньшим потреблением фентанила во время оперативного вмешательства.

### 7.1.3. Суточная послеоперационная потребность в морфине и гаплотипы

Носители мутантных аллелей показали тенденцию к различию в средних дозах морфина. Носителям гаплотипов AA-AA-AG, AA-GG-AG, AA-AA-AG требовалось большее количество морфина по сравнению с гаплотипами, несущими дикий аллель (GG-GA-AG, GA-GA-AG) (Таблица 57).

У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована более низкая требуемая доза фентанила во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной дозировке морфина в послеоперационном периоде.

Наиболее изученным полиморфизмом в гене *COMT* является полиморфизм rs4680 в экзоне гена. Это миссенс-мутация в кодирующей области, которая приводит к замене Val158Met в аминокислотной последовательности белка. Met 158 форма *COMT* имеет более низкую термостабильность и, следовательно, активность в 3-4 раза ниже при 37 °C, по сравнению с формой Val158 [149], а по некоторым данным может проявлять в 14 раз более низкую активность по сравнению со средней активностью фермента [86].

J. Zubieta et al. (2003) показали, что по данным позитронно-эмиссионной томографии люди с генетическим вариантом Val158Met *COMT* при введении 5% раствора натрия хлорида имеют более высокие сенсорные, эмоциональные оценки

при восприятии боли и повышенную плотность  $\mu$ -опиоидных рецепторов в мозге. У людей, гомозигот по Val158, наблюдались противоположные эффекты. Авторы пришли к заключению о том, что *COMT* влияет на восприятие боли человеком и может определять межиндивидуальные различия при болевом стимуле и других стрессовых факторах [100].

Таблица 56 – Интраоперационная дозировка фентанила (мкг/мин) в группах пациентов с различными гаплотипами, составленными из исследуемых участков (rs4680-rs740603-rs2097603) гена *COMT*

Номер гаплотипа	Гаплотип	n	Median (Q1 – Q3)	Min	Max
1	GG-GA-AG	26	3,26 (2,11 - 3,70)	1,80	6,67
2	GA-GA-AG	20	2,36 (2,00 - 3,33)	1,33	3,89
3	AA-AA-AG	20	2,50 (1,67 - 3,33)	1,22	5,00
4	GA-AA-AG	13	2,31 (1,67 - 2,78)	1,25	3,33
5	AA-GA-AG	17	3,33 (2,31 - 3,57)	1,67	4,00
6	GA-GG-AG	12	2,55 (2,25 - 2,74)	1,33	4,44
7	GG-GG-AG	11	3,08 (2,40 - 3,33)	1,25	3,89
8	GG-AA-AG	7	2,50 (2,22 - 3,20)	1,82	3,89
9	AA-GG-AG	5	1,67 (1,67 - 3,33)	1,56	3,33
10	GG-GA-AA	5	2,22 (1,67 - 3,33)	1,43	3,33
11	GA-GG-AA	5	1,67 (1,67 - 3,00)	1,60	3,33
12	GA-GA-AA	5	1,88 (1,67 - 2,50)	1,43	5,71
13	GG-GG-AA	3	1,54 (1,11 - 3,33)	1,11	3,33
14	AA-GA-AA	4	2,17 (1,61 - 2,61)	1,11	3,00

A. Mobascher et al. (2010) исследовали влияние Val158Met полиморфизма на уровень кислорода в крови в ответ на болезненный лазерный стимул, используя функциональную магнитно-резонансную визуализацию. Met158 аллель была связана с повышенным гемодинамическим ответом в передней части поясной извилины коры на болевой раздражитель [333].

Таблица 57 – Суточная доза морфина в группах пациентов с различными гаплотипами, составленными из исследуемых участков (rs4680-rs740603-rs2097603) гена *COMT*

Номер гаплотипа	Гаплотип	n	Median (Q1 – Q3)	Min	Max
1	GG-GA-AG	29	45,00 (28,50 – 45,00)	16,00	45,00
2	GA-GA-AG	23	36,20 (36,20 – 45,00)	20,33	45,00
3	AA-AA-AG	22	45,00 (30,00 – 45,00)	15,50	53,89
4	GA-AA-AG	17	30,00 (23,56 – 45,00)	2,00	45,00
5	AA-GA-AG	16	32,25 (19,50 – 45,00)	15,00	45,00
6	GA-GG-AG	8	42,56 (29,64 – 45,00)	29,29	45,00
7	GG-GG-AG	13	30,00 (20,33 – 33,00)	15,00	45,00
8	GG-AA-AG	10	28,70 (17,00 – 45,00)	13,50	45,00
9	AA-GG-AG	8	45,00 (45,00 – 45,00)	30,00	45,00
10	GG-GA-AA	7	30,00 (2,00 – 30,00)	2,00	45,00
11	GA-GG-AA	5	45,00 (34,25 – 45,00)	20,33	45,00
12	GA-GA-AA	5	17,00 (16,33 – 30,00)	15,00	30,00
13	GG-GG-AA	4	25,85 (21,69 – 37,50)	21,69	45,00
14	AA-GA-AA	4	37,50 (30,00 – 45,00)	30,00	45,00

В исследованиях у пациентов после ортопедических, абдоминальных и кардиохирургических вмешательств rs4680A (Met) был связан с более высоким уровнем послеоперационной боли [334; 86; 321].

Существуют доказательства того, что некодирующие полиморфизмы (т. е. полиморфизмы, расположенные в зоне интронов (нетранслируемые области) влияют на

активность фермента, по-видимому, воздействуя на экспрессию мРНК. Н. Kim et al. (2006) и J. Ross et al. (2008) установили, что однонуклеотидный полиморфизм в интроне 1 (rs740603) оказывает значимое влияние на оценку интенсивности послеоперационной боли. Возможно, что однонуклеотидный полиморфизм в области P2 промотора (rs2075507) также может влиять на активность кодируемого фермента, так как замена в промоторе более вероятно влияет на экспрессию гена, чем замена в интроне [153]. В нашем исследовании однонуклеотидные полиморфизмы rs4680, а также rs740603, rs4633 оказывали влияние на интенсивность послеоперационного болевого синдрома, тогда как rs2097603 влияния не оказывал.

При изучении влияния полиморфизма Val158 Met (rs4680) на потребность в наркотических анальгетиках при острой боли исследователи получили противоречивые результаты [153]. Kim проанализировал генетические полиморфизмы, включая полиморфизм фермента COMT в группе из 221 пациента с острой послеоперационной болью, и обнаружил лишь слабую связь с интенсивностью боли [153]. Тогда как в исследовании S. Ahlers в группе пациентов после кардиохирургических вмешательств было показано, что пациенты, несущие мутантную аллель в экзоне rs4680, испытывали значительно более интенсивную боль как в послеоперационном периоде, так и более выраженное увеличение интенсивности боли во время удаления дренажей по сравнению с пациентами с генотипом Val / Val [334].

К. Candiotti et al. (2014) показали, что генотип Val/Val *COMT* rs4680 связан с бóльшим потреблением морфина в послеоперационном периоде по сравнению с Met/Met гомозиготами, перенесшими нефрэктомия [72]. J. Deng et al. (2011) обнаружили, что носители GA и AA генотипов по rs4680 требуют меньше фентанила через 48 часов после хирургического вмешательства на поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, имеющие GG генотип [133]. В нашем исследовании на выборке пациентов после обширных хирургических вмешательств по поводу

онкологической патологии мы не получили достоверных различий в потреблении морфина в послеоперационном периоде в зависимости от генотипа.

Влияние гаплотипов гена *COMT* более выражено, чем генотипа по отдельным однонуклеотидным полиморфизмам. L. Diatchenko et al. (2005) показали, что взаимное влияние полиморфизмов в гене *COMT* в большей степени модулируют активность фермента, чем отдельная точковая мутация [336]. F. Zhang et al. (2015) в исследовании потребления фентанила после гастрэктомии не нашли существенных различий у пациентов с генотипами по однонуклеотидным полиморфизмам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 [357], тогда как гаплотипы гена *COMT* по локусам rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 оказывали значимое влияние на потребление фентанила с обезболивающей целью. Среди всех пациентов, больные с гаплотипом А-С-С-Г по rs6269, rs4633, rs4818 и rs4680 потребляли больше всего фентанила в первые 48 часов после операции.

Наши данные показали, что у пациентов, носителей гаплотипа АА-АА-АГ гена *COMT*, построенного из rs4680, rs740603, rs2075507, увеличена потребность в суточной дозировке морфина. Возможно, это объясняется более высокими уровнями тревоги у пациентов, что согласуется с наблюдениями S. Georgea et al. (2008), которые наблюдали более высокие оценки интенсивности боли при сочетании с высоким уровнем тревоги [138].

В нашей работе было оценено влияние гаплотипов на интраоперационное потребление фентанила. Средние значения не имели статистически значимого различия между группами пациентов с различными генотипами для всех 4 исследованных локусов гена *COMT*. Однако при исследовании средних дозировок фентанила в подгруппах пациентов с различными гаплотипами были получены статистически значимые различия, особенно при сочетании миссенс-мутации rs4680 и синонимичной мутации rs740603. Это можно объяснить тем, что снижение активности фермента *COMT* вызывает увеличение уровня катехоламинов, которые содержатся в нисходящих адренергических антиноцицептивных структурах, снижая ноцицептивную стимуляцию [100].

Таким образом, данные литературы и результаты нашего исследования разнятся. Это может быть связано, во-первых, с разными популяциями больных (в частности, с разными критериями отбора пациентов для исследования, с разной этнической принадлежностью). Наличие связи между обсуждаемыми однонуклеотидными заменами и показателями интенсивности боли, и особенностями применения наркотических анальгетиков имеет значение не столько для популяции в целом, сколько для конкретной категории пациентов. Во-вторых, имеется существенная разница между механизмами экспериментальной боли, острой боли и острой послеоперационной болью у онкологического пациента из-за глубокой перестройки в работе нейронов ЦНС, нарушения баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами под влиянием опухоли [218].

Таким образом, однонуклеотидные полиморфизмы гена *COMT* rs4680, rs740603, rs4633 влияют на интенсивность послеоперационной боли и степень выраженности тревоги. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности морфина для послеоперационной анальгезии. У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 rs2097603 установлена более низкая потребность в фентаниле во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов.

## **7.2. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на эффективность анальгезии у онкологических пациентов**

### **7.2.1. Влияние генотипов на компоненты боли**

Через 12 месяцев при проведении осмотра и анкетирования хронический онкологический болевой синдром был диагностирован у 134 (68%) пациентов из 196.

Вся выборка пациентов, имеющих балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill, была стратифицирована по генотипам для каждого локуса в отдельности.

Таблица 58 – Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу rs4680

Балльные оценки	Генотипы rs4680		
	GG	GA	AA
Шкала PainDetect	23,00 (20,00–26,00)	20,00 (19,00–22,00)	14,98 (10,00–18,00)
РИБсенс.	16,00 (14,00–22,00)	16,00 (15,00–18,00)	10,00(7,00–15,00)
РИБафф.	1,00 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–4,00)	4,00 (3,00–5,00)
РИБсен. + афф.	17,00 (15,00–26,00)	19,00 (17,00–22,00)	14,00 (9,00–19,00)
РИБсенс. %	95,83 (93,75–100,00)	84,62 (83,33–88,89)	73,33 (66,67–77,78)
РИБафф. %	4,17 (0,00–6,25)	15,38 (11,11–16,67)	26,67 (22,22–33,33)

*Примечание.* РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент, РИБсен. % – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент, РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент, РИБафф. % – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент.



Как средние значения, так и медианы всех исследованных параметров статистически значимо различались между генотипами по локусу rs4680 ( $p=0,001$ ) (Таблица 58). Средние значения и оценка боли по шкале PainDetect снижалась от генотипа GG (дикий тип) к генотипу AA (содержащему миссенс-мутацию в кодирующей области). Сумма рангового индекса боли по сенсорным и аффективным характеристикам также наиболее низкая у пациентов с генотипом AA, однако, различие между диким и гетерозиготным генотипом небольшое и статистически незначимое, тогда как различие между носителями генотипа GG и носителями аллели A по данному локусу статистически и клинически значимое (Рисунок 40).

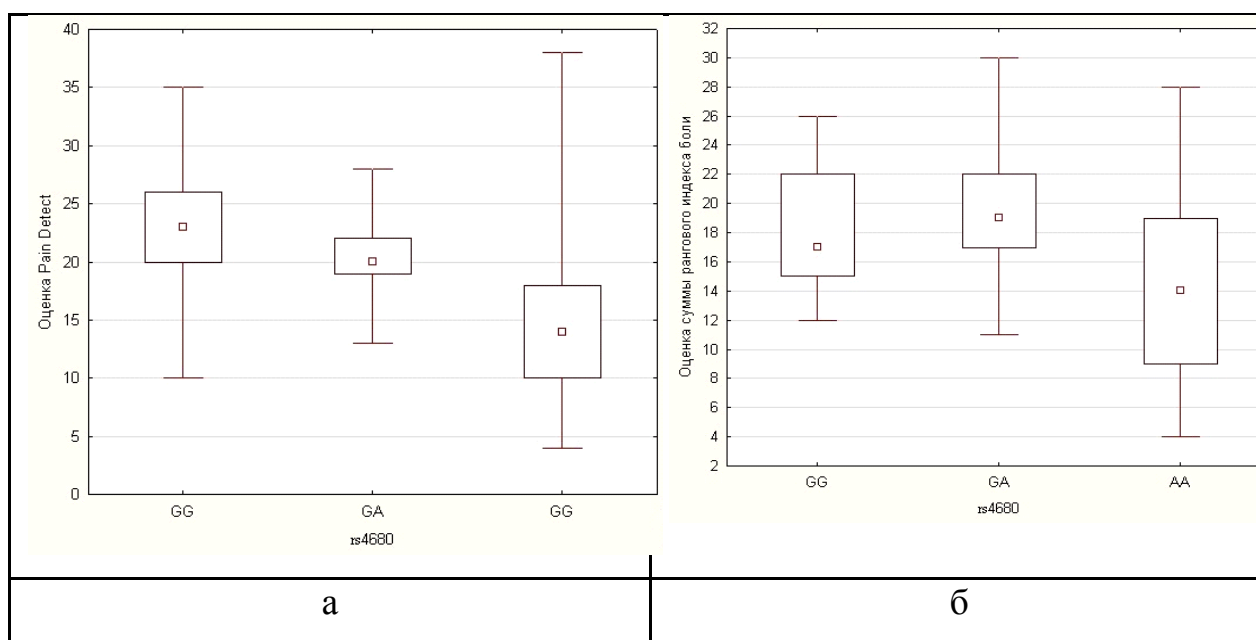


Рисунок 40 – Оценка болевого синдрома по опроснику PainDetect (а) и ранговому индексу боли (б) у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена *COMT*.

Рассмотренные по отдельности ранговые индексы боли по сенсорным и аффективным характеристикам также показали статистически значимое различие средних и медиан между пациентами с генотипом GG, GA и генотипом AA, причем сенсорная характеристика снижается от дикого типа к содержащему миссенс-

мутацию, а ранговый индекс боли по аффективным характеристикам, наоборот, увеличивается (Рисунок 41).

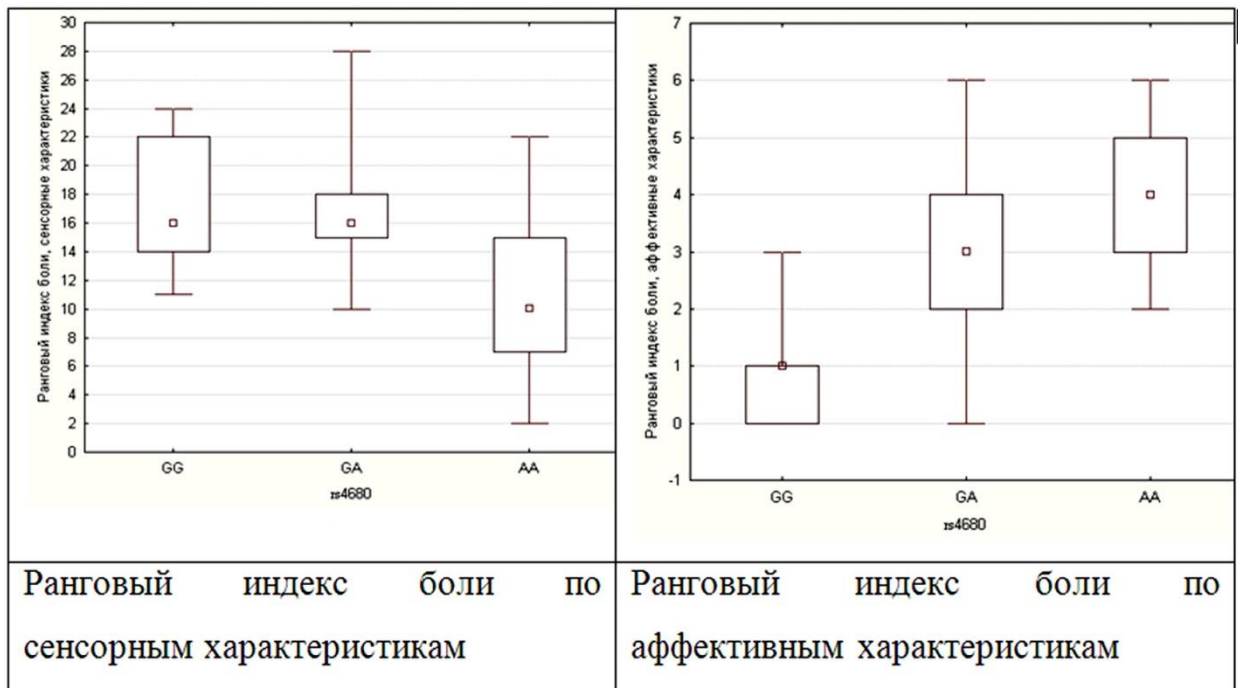


Рисунок 41 – Ранговые индексы боли по шкале McGill для сенсорных и аффективных характеристик у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена *COMT*.

Были рассчитаны также процентные доли рангового индекса боли, составляющих сумму сенсорного и аффективного компонента (РИБсен.% и РИБ.афф.%). Здесь также получены статистически значимые различия между генотипами. Так, среди пациентов с генотипом GG по rs4680 почти 100% вклад в суммарную оценку вносит сенсорный компонент, а на аффективный компонент приходится всего в среднем 4%. Тогда как у пациентов с генотипом GA это распределение существенно иное – около 86% и 14% соответственно – и наиболее выраженное отличное от GG генотипа, распределение этих двух компонентов среди генотипа AA (примерно 70% и 30%). Эту картину демонстрируют как средние значения, так и медианы оценок (Рисунок 42).

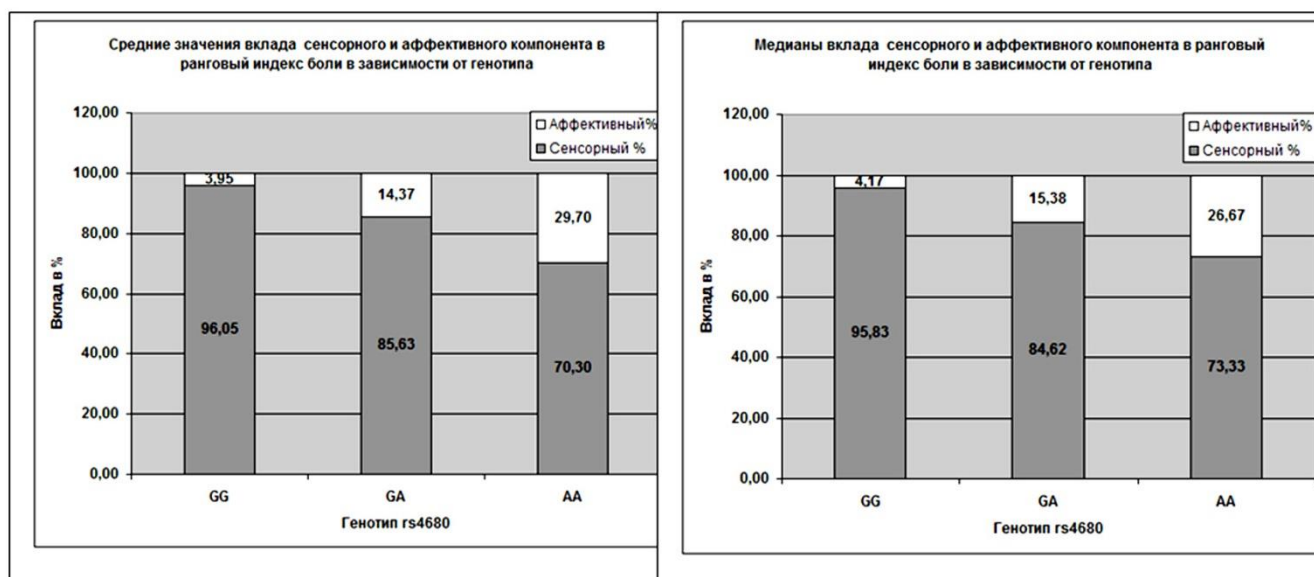


Рисунок 42 – Средние значения суммы рангового индекса боли по сенсорному и аффективному компоненту у носителей разных генотипов по локусу rs4680 гена *COMT*.

Расчет средних значений и медиан оценок боли в группах пациентов, полученных после стратификации по генотипам по rs740603, не дал клинически заметных различий между группами. Небольшое исключение составляет процентный вклад аффективного компонента в сумму рангового индекса боли по сенсорному и аффективному компоненту опросника McGill. Наибольший вклад аффективного компонента (в %) наблюдается в группе с генотипом GA по rs740603 (Таблица 59).

Пациентов с генотипом AA (дикий аллель) в локусе rs2097603 было всего 2, поэтому проводилось сравнение только генотипа GG и AA по данному локусу. Статистически значимым ( $p < 0,05$ ) было различие только медиан суммы сенсорного и аффективного компонент между двумя указанными группами пациентов (Таблица 60).

Таблица 59 – Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу rs740603 (*M+m*)

Показатели	Генотипы rs740603			Генотипы rs740603		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA
Шкала PainDetect	17,63±1,04	19,98±0,89	18,33±0,96	19,00 (13,0–21,0)	20,00 (16,0–22,0)	19,5 (13,0–22,0)
РИБсенс.	14,44±0,93	14,20±0,68	14,25±0,85	15,00 (12,0–18,0)	15,00 (12,0–17,0)	15,00 (10,0–19,0)
РИБафф.	2,56±0,32	2,80±0,25	2,92±0,21	3,00 (1,0–4,0)	3,00 (1,0–4,0)	3,00 (2,0–4,0)
РИБсенс. + афф	17,00±0,94	17,00±0,68	17,17±0,86	17,00 (14,0–21,0)	17,00 (14,00–20,00)	17,00 (13,0–22,0)
РИБсенс. %	83,79±2,08	82,01±1,80	80,05±1,85	84,62 (76,2–93,6)	81,53 (76,19–92,86)	83,33 (75,0–88,2)
РИБафф. %	16,21±2,08	17,99±1,80	19,95±1,85	15,38 (6,25–23,8)	18,47 (7,14–23,81)	16,67 (11,8–25,0)

*Примечание.* РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент, РИБсен. % – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент, РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент, РИБафф. % – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент.

*Примечание:* данные представлены в виде *M+m* в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

Таблица 60 – Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу rs2097603 ( $M\pm m$ )

Показатели	Генотипы rs2097603		Генотипы rs2097603	
	AA	AG	AA	AG
Шкала PainDetect	18,38±1,14	18,86±0,64	18,00 (17,00–22,00)	18,86 (14,00–22,00)
РИБсенс.	12,52±1,26	14,57±0,50	14,00 (8,00–16,00)	14,57 (1,00–18,00)
РИБафф.	2,38±0,37	2,88±0,16	2,00 (1,00–4,00)	2,88 (2,00–4,00)
РИБсенс. + афф	14,90±1,22	17,45±0,51	14,00 (10,00–18,00)	17,45 (14,00–21,00)
РИБсенс. %	80,60±3,53	81,67±1,17	80,00 (70,00–94,12)	81,67 (75,00–91,67)
РИБафф. %	19,40±3,53	18,33±1,17	20,00 (5,88–30,00)	18,33 (8,33–25,00)

*Примечание.* РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент, РИБсен. % – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент, РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент, РИБафф. % – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент.

*Примечание:* данные представлены в виде  $M\pm m$  в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

Медианы и средние значения оценок боли не имеют статистически значимых различий между генотипами по локусу rs4633, за исключением рангового индекса боли по аффективным характеристикам (Таблица 61), который существенно увеличивается от генотипа СС к гетерозиготе и к генотипу ТТ, а также процентной доли этой компоненты в сумму ранговых индексов боли по двум характеристикам. (Рисунок 43).

Далее мы сравнили значимость однонуклеотидных полиморфизмов при формировании хронической боли по пяти возможным моделям наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодоминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная) (Приложение В).

Биологический смысл каждой из этих моделей наследования заключается в том, что при доминантной модели предполагается, что для изменения риска достаточно хотя бы одного вариантного аллеля, при рецессивной для этого требуются оба вариантных аллеля, при сверхдоминантной предполагается, что присутствие обоих аллелей изменяет риск в сравнении с двумя референтными или двумя вариантными, при кодоминантной – что каждый генотип может изменять риск независимо от остальных (неаддитивно), а при лог-аддитивной – что каждый вариантный аллель изменяет риск в аддитивной манере (т.е. что два вариантных аллеля увеличивают

Таблица 61 – Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных генотипов по локусу rs4633 ( $M+m$ ).

Показатели	Генотипы rs4633			Генотипы rs4633		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Шкала PainDetect	20,95±1,56	18,50±0,62	18,67±2,19	22,00(18,0–26,0)	19,00 (14,5–22,0)	20,00 (14,0–22,0)
РИБсенс.	14,95±1,17	14,08±0,53	15,50±2,22	15,00 13,0–18,0)	15,00 (10,0–18,0)	14,00(11,0– 22,0)
РИБафф.	1,84±0,38	2,90±0,15	4,00±0,68	1,00 (1,0–3,0)	3,00 (2,0–4,0)	4,00 (4,0–5,0)
РИБсенс. + афф	16,79±1,06	16,98±0,54	19,50±2,13	17,00 (14,0–21,0)	17,00 (13,0–21,0)	17,50 (16,0–26,0)
РИБсенс. %	87,09±3,44	80,81±1,19	78,37±4,49	93,75 (80,0–95,8)	81,82 (75,0–88,9)	78,02 (68,6–84,6)
РИБафф. %	12,91±3,44	19,19±1,19	21,63±4,49	6,25 (4,2–20,0)	18,18 (11,1–25,0)	21,98 (15,4–31,3)

*Примечание.* РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент, РИБсен. % – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент, РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент, РИБафф. % – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент.

*Примечание:* данные представлены в виде  $M+m$  в левом блоке и медианы и интерквартильного размаха в правом блоке.

риск в два раза в сравнении с одним). Наиболее вероятная для каждого конкретного генного полиморфизма модель наследования имеет наименьшее значение информационного критерия Акаике. То есть, для формирования хронической боли с учетом доминантной модели влияния для экзона rs4680, содержащего миссенс-мутацию достаточно влияния одного мутантного аллеля. Для других изученных нами полиморфизмов в интронах rs740603 и rs4633, промоторе rs2070577 для проявления влияния, согласно рецессивной модели, требуется две копии аллеля, содержащих мутацию. Полученные нами данные согласуются и с другими исследованиями [105].

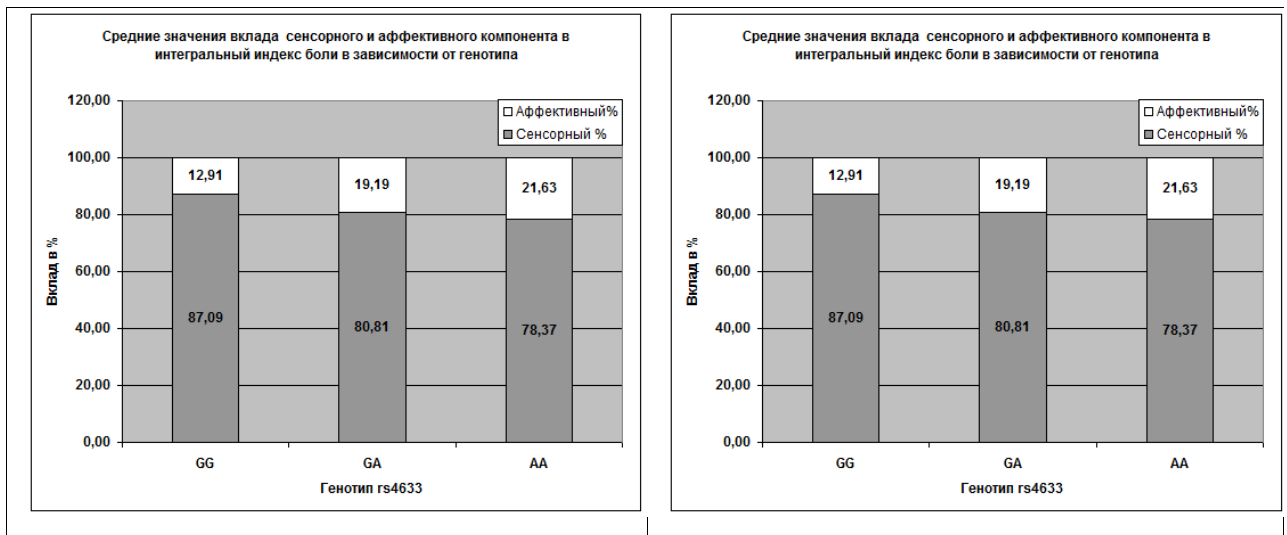


Рисунок 43 – Средние значения суммы рангового индекса боли по сенсорному и аффективному компоненту у носителей разных генотипов по локусу rs4633 гена *COMT*.

Таким образом, хронический болевой синдром сформировался у 68% из наблюдаемой группы. Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значимо влияет на интенсивность, сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента. Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633 оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на



сенсорный компонент боли. Наблюдаемые изменения укладываются в модели наследования вариантных аллелей.

### **7.2.2. Зависимость уровня тревоги от генотипа**

Средние уровни тревоги статистически значимо различались между генотипами для всех изучаемых локусов ( $p < 0,01$ ), за исключением rs2097603. На диаграммах, построенных для каждого из трех локусов (Рисунок 44), видно, что у гомозиготных носителей мутантной аллели балльная оценка тревоги существенно выше, чем у носителей других генотипов.

Таким образом, уровень тревоги и пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель по всем изучаемым полиморфизмам, был выше по сравнению с диким вариантом генотипа и соответствовал клинически значимому уровню тревожности.

### **7.2.3. Влияние ранговых индексов боли на состояние тревоги**

С целью выявления взаимосвязи между ранговым индексом боли для сенсорных и аффективных характеристик, их суммой, оценкой нейропатического компонента боли по PainDetect и оценкой тревоги по шкале HADS проанализировано 134 пациента (второй этап исследования).

Клинически заметные и статистически значимые ( $p < 0,05$ ) значения парных коэффициентов корреляции по Спирмену наблюдались между ранговым индексом боли по аффективным характеристикам и тревогой ( $r = +0,63$ ). Оценка по опроснику PainDetect статистически значимо коррелировала с сенсорным компонентом, но имела очень слабую обратную линейную связь с ранговым индексом боли по аффективным характеристикам ( $r = +0,63$  и  $r = -0,24$  соответственно). Оценки тревоги и депрессии имели статистически значимые, но слабые линейные связи с сенсорным компонентом и оценкой PainDetect (все значения  $r$  менее 0,4 по модулю). Три основные взаимосвязи отражены на графиках ниже (Рисунок 45).

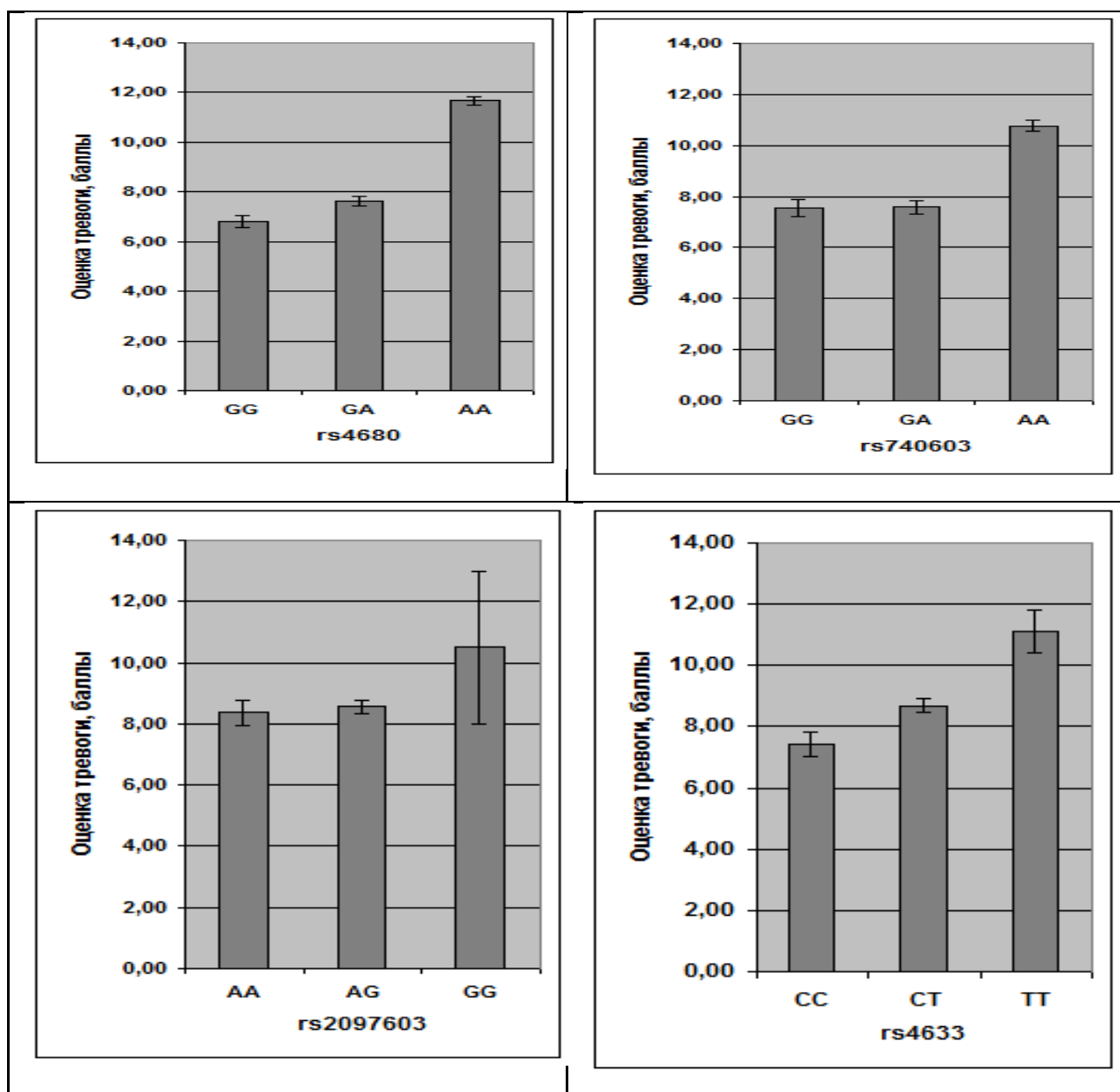


Рисунок 44 – Оценка тревоги в зависимости от генотипа по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена *COMT*.

Таким образом, ранговый индекс боли по аффективным характеристикам отражает уровень стресса пациента (тревожность и депрессию), а сенсорный компонент более всего соответствует балльной оценке PainDetect.

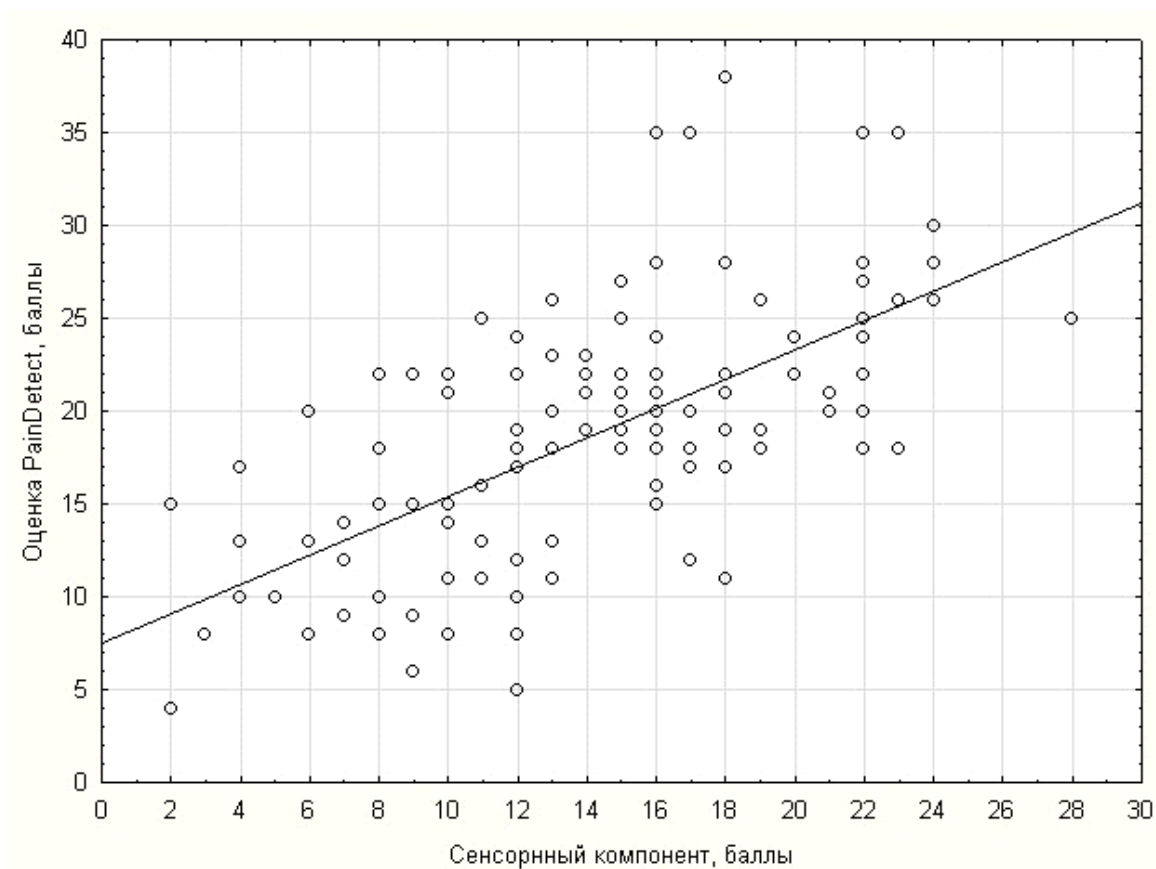


Рисунок 45 – Зависимость между значениями рангового индекса боли по сенсорным характеристикам и балльной оценкой PainDetect у пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом.

#### 7.2.4. Влияние гаплотипов на компоненты боли

Распределение частоты гаплотипов, из трех исследованных локусов гена *COMT* (rs4680-rs740603-rs2097603), в выборке пациентов с хроническим болевым синдромом представлено в Таблице 62.

Далее расчет средних значений и других статистических параметров проводился только для гаплотипов с частотой не менее 3%. Средние значения интенсивности боли по ЧРШ, соответствующие гаплотипам с частотой не менее 3%, отражены на Рисунке 46. Данные представлены в виде средних значений и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ).

Было установлено, что интенсивность боли по ЧРШ возрастает с ростом количества мутаций в трех исследованных локусов гена *COMT*. Из общей картины представлял исключение гаплотип AAGAAA, обладатели которого имели относительно низкую среднюю оценку боли и самый большой разброс индивидуальных оценок. Оценка интенсивности боли по ЧРШ статистически значимо различалась между пациентами с гаплотипом GGGAAAG и всеми другими гаплотипами.

Таблица 62 – Распределение частоты гаплотипов гена *COMT* у пациентов с хроническим болевым синдромом

Гаплотипы по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена <i>COMT</i>	n (%)	Гаплотипы по локусам rs4680-rs740603-rs2097603 гена <i>COMT</i>	n (%)
AAAAAG	21 (15,7)	GGGGAA	3 (2,2)
GAGAAG	17 (12,7)	GAAAAA	3 (2,2)
AAGAAG	17 (12,7)	AAGGAA	3 (2,2)
GAAAAG	16 (11,9)	GGAAAA	2 (1,5)
GGGAAG	12 (9,0)	GAGAAA	2 (1,5)
GAGGAG	9 (6,7)	AAAAAA	2 (1,5)
GGAAAG	8 (6,0)	GGGAAA	1(0,7)
AAGGAG	8 (6,0)	GAGGAA	1(0,7)
AAGAAA	4(3,0)	GAGAGG	1(0,7)
GGGGAG	3 (2,2)	GAAAGG	1(0,7)

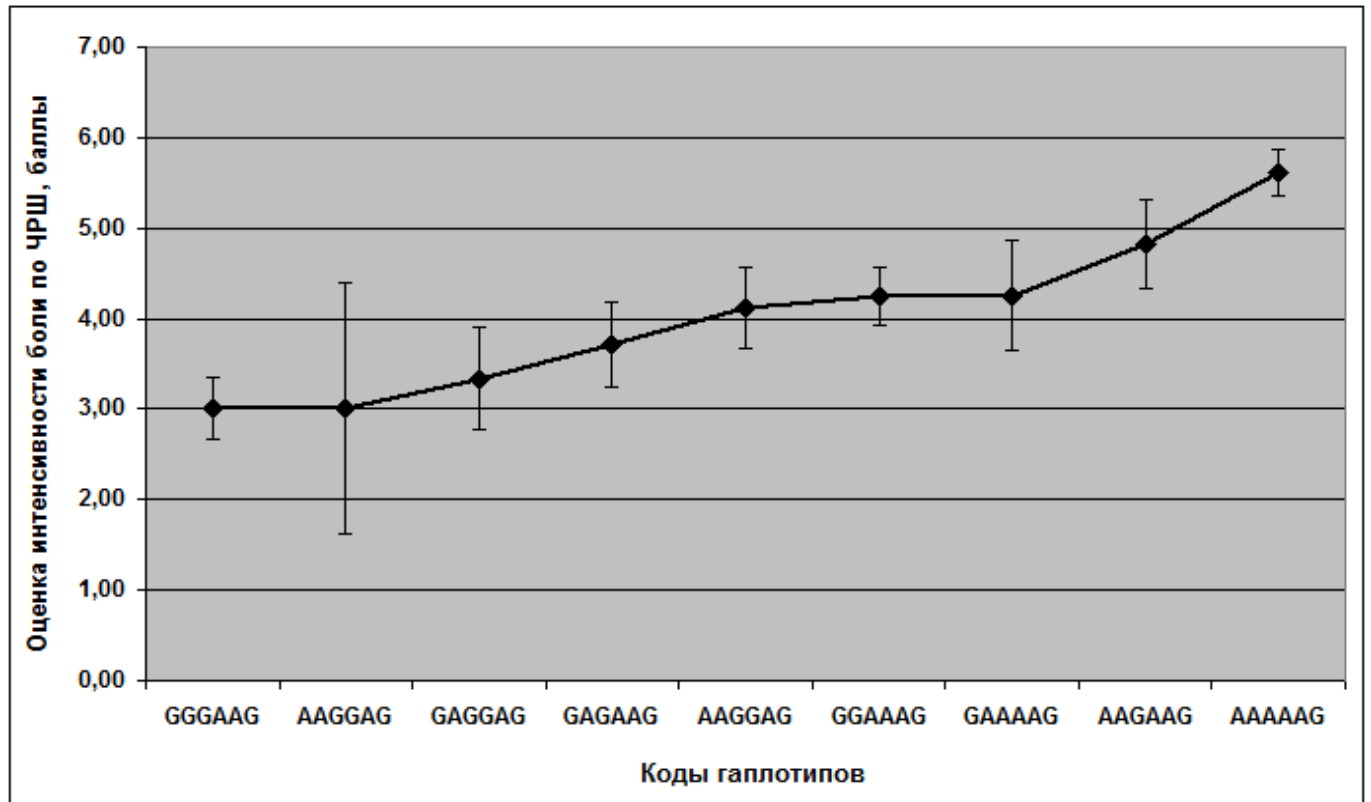


Рисунок 46 – Оценка интенсивности боли по ЧРШ для гаплотипов с частотой не менее 3% (данные представлены в виде среднего и его 95% ДИ в порядке возрастания средних значений).

Было проведено стратифицирование всей выборки пациентов второго этапа исследования по гаплотипам, образованным тремя из четырех локусов: rs4680, rs740603 и rs2097603. В тех подгруппах, где объем выборки позволял применить методы описательной статистики, были рассчитаны средние значения и медианы, а также другие статистические показатели всех оценок боли. Результаты представлены на Рисунке 47 и в Таблице 63.

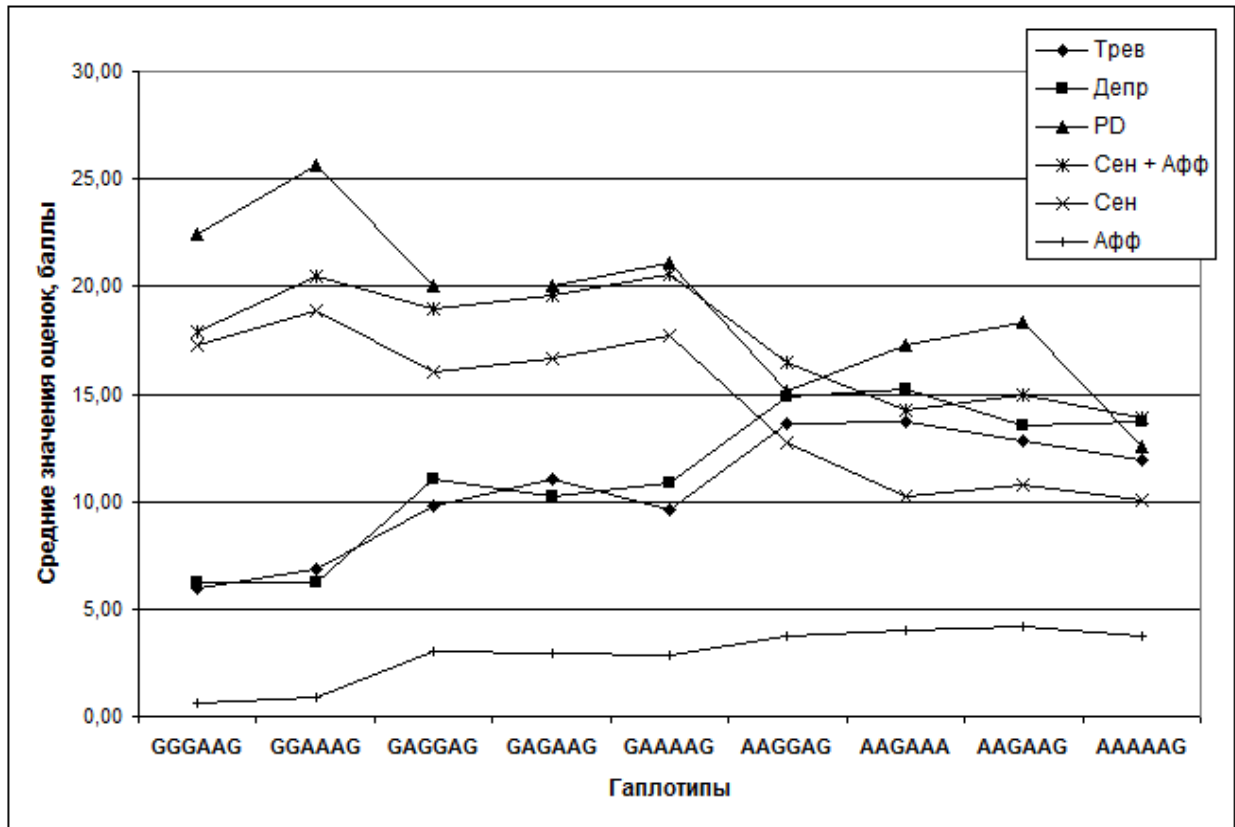


Рисунок 47 – Зависимость средних значений оценок боли и их компонентов от гаплотипов по трем локусам гена *COMT*.

Оценки по опроснику PainDetect, сумма ранговых индексов боли по сенсорным и аффективным характеристикам, ранговый индекс боли по сенсорным характеристикам снижаются по мере увеличения количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе и гаплотипе. Оценки тревоги, депрессии и рангового индекса боли по аффективным характеристикам увеличиваются с увеличением количества копий мутантной аллели по 3-м локусам, что соответствует и результатам корреляционного анализа. Наиболее заметный вклад в изменение значений вносит мутация rs4680 в экзоне гена *COMT* (Рисунок 48).

Таблица 63 – Балльные оценки боли по опросникам PainDetect и McGill у носителей разных гаплотипов, образованных 3-мя локусов ( $M+m$ )

Гаплотипы	Тревога	Депрессия	PainDetect	РИБ Сенс. +афф.	РИБ Сенс.	РИБ афф.	РИБ Сенс., (%)	РИБ афф., (%)
GGAAG	6,00±0,64	6,25± 0,99	22,42±2,03	17,92±1,16	17,25±0,26	0,67±1,14	96,16±1,59	3,84±1,59
GGAAAG	6,88±0,58	6,25±0,62	25,63±1,86	20,50±1,67	18,88±0,30	0,88±1,81	95,72±1,33	4,28±1,33
GAGGAG	9,78±0,62	11,00±0,62	20,00±1,39	19,00±0,94	16,00±0,47	3,00±1,07	84,38±2,28	15,62±2,28
GAGAAG	11,00±0,56	10,24±0,38	20,06±0,63	19,59±0,69	16,65±0,31	2,94±0,89	85,34±1,20	14,66±1,20
GAAAAG	9,63±0,54	10,88±0,64	21,06±0,56	20,56±1,03	17,69±0,22	2,88±1,05	85,69±1,18	14,31±1,18
AAGGAG	13,63±0,92	14,88±0,81	15,13±1,64	16,50±1,53	12,75±0,45	3,75±1,83	76,40±2,29	23,60±2,29
AAGAAA	13,75±1,65	15,25±1,11	17,25±0,75	14,25±3,28	10,25±0,71	4,00±3,97	66,96±6,04	33,04±6,04
AAGAAG	12,82±0,63	13,53±0,77	18,29±2,26	14,94±1,19	10,76±0,36	4,18±1,35	70,43±2,68	29,57±2,68
AAAAAG	11,90±0,32	13,67±0,55	12,55±1,46	13,86±1,14	10,10±0,29	3,76±1,38	69,84±2,31	30,16±2,31

*Примечание.* РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент, РИБсен. % – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент, РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент, РИБафф. % – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент. *Примечание: данные представлены в виде  $M+m$ .*

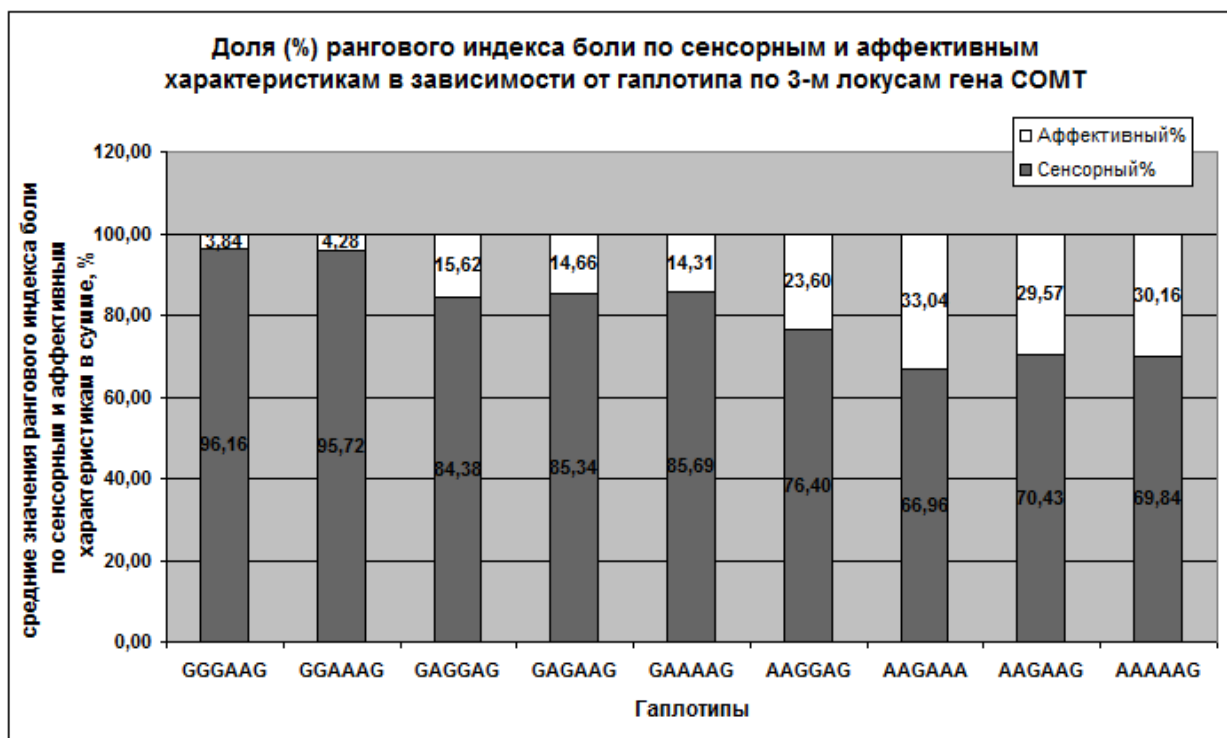


Рисунок 48 – Доля (%) рангового индекса боли по сенсорным и аффективным характеристикам в зависимости от гаплотипа по 3-м локусам гена *COMT*.

Таким образом, по мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивается интенсивность хронического болевого синдрома, возрастает вклад аффективного компонента боли.

### 7.2.5. Потребность в морфине для купирования болевого синдрома

На третьем этапе исследования оценивали потребность в морфине для купирования болевого синдрома. Распределение частот гаплотипов из трех исследованных локусов гена *COMT* (rs4680- rs740603-rs2097603), в выборке пациентов с хроническим болевым синдромом, потребовавшим для купирования боли использования морфина, представлено в Таблице 64.



Таблица 64 – Распределение частот гаплотипов по локусам rs4680- rs740603- rs2097603 гена *COMT* среди пациентов, потребовавших назначения морфина

Гаплотип	n (%)	Гаплотип	n (%)
AAAAAG	13(18,8)	AAGAAA	2(2,9)
GAAAAG	10(14,5)	GGGGAG	1 (1,4)
AAGAAG	9 (12,9)	GGAAAA	1(1,4)
GGGAAG	8(11,6)	GAGGAA	1(1,4)
GAGAAG	7(10,1)	GAAAAA	1(1,4)
GAGGAG	6(8,7)	GAAAGG	1(1,4)
GGAAAG	3(4,3)	AAGGAA	1(1,4)
GGGGAA	2(2,9)	AAAAAA	1(1,4)
AAGGAG	2(2,9)		

Расчет средних значений и других статистических параметров проводился только для гаплотипов с частотой более 3%. Средние дозы морфина (в порядке возрастания), которые требуются пациентам с определёнными гаплотипами, представлены в Таблице 65.

Таблица 65 – Дозы морфина, соответствующие определенным гаплотипам по локусам rs4680- rs740603-rs2097603 гена *COMT* ( $M \pm m$ )

Гаплотип	Доза морфина, мг/сутки	Гаплотип	Доза морфина, мг/сутки
AAAAAG	40,62±2,61	GAGGAG	143,33±9,89
AAGAAG	55,78±4,99	GAGAAG	154,57±1,88
GGAAAG	95,00±2,89	GGGAAG	167,50±13,59
GAAAAG	122,20±7,00		

Эта же зависимость средних значений доз морфина по локусам rs4680- rs740603-rs2097603 гена *COMT* отражена на Рисунке 49. Данные представлены в

виде средних значений и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Различия между средними значениями доз морфина, рассчитанными для различных гаплотипов, статистически значимы. Можно отметить, что дозы возрастают с уменьшением количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе каждого из трех учтенных локусов.

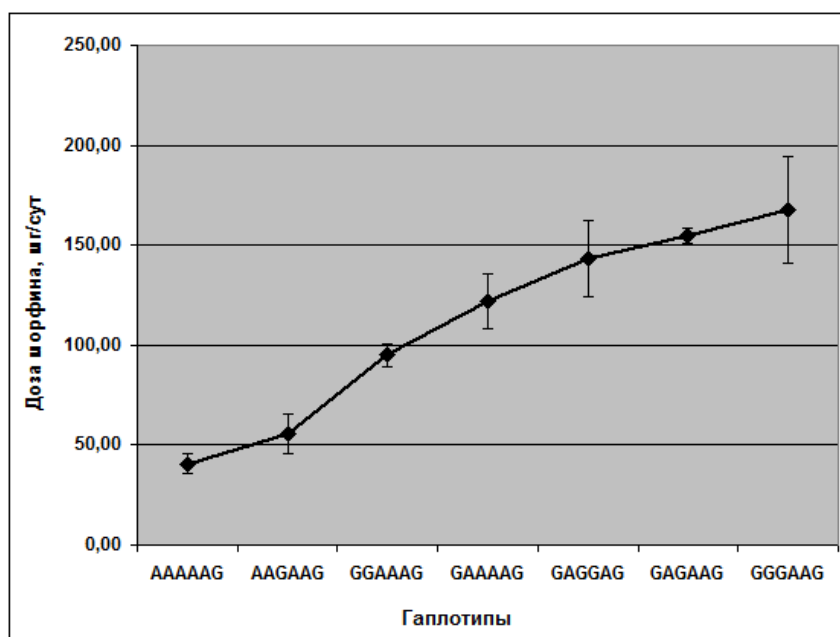


Рисунок 49 – Дозы морфина для гаплотипов по локусам rs4680- rs740603- rs2097603 гена *COMT* с частотой более 3% (95% ДИ).

При анализе степени выраженности центральных побочных эффектов, сонливость и спутанность у носителей мутаций в локусах rs4680 и rs740603, встречались чаще.

Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам статистически значимо влияет на дозу морфина, необходимую пациентам с хроническим онкологическим синдромом для облегчения боли.

\* \* \*

Пациенты с онкологической патологией нередко имеют ограниченный прогноз продолжительности жизни и важно как можно быстрее добиться адекватного контроля боли с минимальными побочными эффектами.

В исследовании представлены данные по одному из генов, участвующего в модуляции боли и влияющего на особенности формирования хронического болевого синдрома. Раскрытие роли наследственных факторов, модулирующих боль и эффекты обезболивающих препаратов, вселяет оптимизм, что генотипирование пациентов с болевым синдромом будет способствовать эффективному управлению болью [264]. Однако многие из генетических исследований проведены в ограниченных условиях с жестко заданными параметрами (с определенной локализацией, стадией онкологического процесса), что затрудняет перенос полученных результатов на реальную клиническую практику. В связи с этим, в настоящей работе мы провели комплексное проспективное исследование связи наиболее известных полиморфизмов гена *COMT* с особенностями формирования хронического болевого синдрома и эффективностью и безопасностью терапии морфином в обычной клинической практике.

Функциональные гаплотипы *COMT*, кодирующие фермент с низкой активностью, представляют большой риск развития хронических неонкологических болевых синдромов, таких как фибромиалгия, мигрень, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, влияют на отдаленные результаты вмешательств на плечевом суставе [69], а также на формирование хронической послеоперационной боли у пациентов после кардиохирургического вмешательства [86].

По нашим данным увеличение количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе по локусам rs4680 и rs740603 влияют на оценку интенсивности боли по числовой рейтинговой шкале, а также вносят свой вклад в соотношение сенсорных и аффективных характеристик болевого синдрома, что демонстрирует опросник McGill. Оценки тревоги, депрессии и рангового индекса боли по аффективным характеристикам увеличиваются с ростом количества копий мутантной аллели по 3-м локусам, что соответствует и результатам корреляционного анализа. Наиболее яркий вклад в изменение значений вносит мутация rs4680 в экзоне 4 гена *COMT*. Эти данные впервые получены нами для российской популяции и коррелируют с данными других исследователей,

которые изучали европейскую популяцию онкологических больных [139, 156, 335].

Интересен потенциал взаимодействия между связанными с болью психологическими и наследственными факторами. Результаты нашего исследования согласуются с результатами наблюдения за пациентами с хронической послеоперационной болью после вмешательств на плечевом суставе, в котором продемонстрировано взаимодействие между психологическими характеристиками (катастрофизацией) боли и мутациями в гене *COMT*, последствия которой является формирование интенсивного болевого синдрома, большая потребность в обезболивающих препаратах и высокий риск хронизации боли [138].

Было установлено, что тревога и беспокойство у онкологических больных влияла на уровень секреции кортизола и его циркадный ритм [294]. Генетические различия в дофаминергической системе ЦНС (модифицированные, например, полиморфизмами гена *COMT*) могут приводить к различиям сбоям в реакции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. Носители *Met/Met* генотипа более подвержены этим нарушениям и имеют более высокий уровень кортизола, что снижает иммунную защиту и может способствовать росту опухоли [120]. Этот факт обуславливает важность использования медикаментозных и немедикаментозных методов, направленных на купирование тревоги и депрессии в программе лечения хронического болевого синдрома в онкологии у пациентов с наличием мутаций в гене *COMT*.

В нашем исследовании различия между средними значениями доз морфина, рассчитанными для различных гаплотипов, статистически значимы и отличались друг от друга четырехкратно. Можно отметить, что дозы возрастают с уменьшением количества копий мутантной аллели (одна или две) в генотипе каждого из трех учтенных локусов.

Одним из возможных объяснений нашего наблюдения более низких доз морфина, требуемых для купирования боли у онкологических больных с данным генотипом при хроническом болевом синдроме, может быть факт увеличения

плотности  $\mu$ -опиоидных рецепторов, что обуславливает более эффективное действие препарата. Этот факт не вступает в противоречие с отсутствием достоверного различия в послеоперационном потреблении морфина между пациентами с мутантным и диким аллелями гена *COMT*. Полагают, что увеличение плотности  $\mu$ -опиоидных рецепторов происходит после более длительного периода ноцицептивной стимуляции [190]. По данным T.T. Rørvåg, et al. (2008) этот феномен определяет только наличие мутантной аллели, а пол, возраст, функция почек и печени, концентрация активных метаболитов морфина не оказывает влияния [156].

Кроме того, в нашем исследовании мы выявили тенденцию неблагоприятных центральных побочных эффектов морфина, таких как спутанность, сонливость и галлюцинации, которые также зависели от количества копий мутантных аллелей гена *COMT*. Из вышесказанного следует важный клинический вывод: пациентам с мутантной аллелью морфин необходимо вводить методом титрования с целью предотвращения развития опиоид-индуцируемой гипералгезии и центральных побочных эффектов наркотического анальгетика.

Таким образом, полиморфизм гена *COMT* обуславливает различия в формировании хронического болевого синдрома у онкологических больных и способствует вариативности клинической эффективности морфина. Полученные данные показывают, что изменчивость генов, относящихся к неопиоидным системам, таких как ген *COMT* обуславливает различия в клинической эффективности наркотических анальгетиков.

### **7.3. Связь между полиморфизмом гена катехол-о-метилтрансферазы и болевым синдромом у пациенток, страдающих раком молочной железы**

С целью оценить влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* на формирование и особенности болевого синдрома, уровень тревоги и депрессии, качественные характеристики боли и эффективность обезболивания у пациенток, перенесших вмешательство по поводу рака молочной железы, в послеоперационном и отдаленном периоде обследовано 58 пациенток.

На первом этапе исследования были проанализированы результаты генотипирования 58 пациенток, возраст  $52,8 \pm 10,8$  лет, оперированных по поводу онкологической патологии молочной железы (Таблица 66).

Таблица 66 – Распределение частот аллелей и генотипов по изучаемым полиморфным маркерам гена *COMT*

Генотип	Частота генотипа	Аллель	Частота аллеля
rs4680 G>A COMT			
GG	0,38	G	0,55
GA	0,34	A	0,45
AA	0,28		
rs740603 G>A COMT			
GG	0,31	G	0,48
GA	0,345	A	0,52
AA	0,345		
rs2097603 = rs2070577 A>G COMT			
AA	0,22	A	0,60
AG	0,76	G	0,40
GG	0,02		
rs4633 C>T COMT			
CC	0,17	C	0,57
CT	0,79	T	0,43
TT	0,04		

Проводился тест на соответствие распределений аллелей и генотипов по полиморфным маркерам гена *COMT* равновесию Харди – Вайнберга. Показано, что распределение аллелей и генотипов по маркеру rs740603 G>A гена *COMT* соответствует равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2=5,57$  (df=2,  $p>0,05$ )), тогда как распределения по другим изучаемым полиморфным маркерам не соответствуют равновесию Харди – Вайнберга (по маркеру rs4680 G>A гена *COMT*  $\chi^2=5,32$  (df=2,  $p<0,05$ )), по маркеру rs2097603 = rs2070577 A>G гена *COMT* ( $\chi^2=19,74$  (df=2,  $p<0,05$ )), по маркеру rs4633 C>T гена *COMT* ( $\chi^2=21,97$  (df=2,  $p<0,05$ )). Отклонения от равновесия Харди – Вайнберга не содержали ошибок генотипирования, а были обусловлены изучаемой группой.

Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома в зависимости от генотипа по всем изучаемым полиморфизмам гена *COMT* представлена в Таблице 67.

Таблица 67 – Оценка интенсивности послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в зависимости от полиморфизма гена *COMT*

rs 4680	N	среднее $\pm$ ст. откл.	p(К-У)*	p (Метод медиан)**
GG	22	3,41 $\pm$ 1,26	0,913	0,477
GA	20	3,60 $\pm$ 1,39		
AA	16	3,44 $\pm$ 1,71		
rs 764603	N	среднее $\pm$ ст. откл.		
GG	18	3,22 $\pm$ 1,35	0,552	0,529
GA	20	3,45 $\pm$ 1,36		
AA	20	3,75 $\pm$ 1,55		
rs 20979	N	среднее $\pm$ ст. откл.		
AA	13	3,77 $\pm$ 1,42	0,408	0,144
GA	44	3,36 $\pm$ 1,42		
GG	1	5,00	----	----
rs 4633	N	среднее $\pm$ ст. откл.		
CC	10	3,70 $\pm$ 1,16	0,448	0,921
CT	46	3,41 $\pm$ 1,48		
TT	2	4,00 $\pm$ 1,41		

Примечание: \* – для расчета вероятности ошибки p использовался критерий Крускала – Уоллиса; \*\* – для расчета вероятности ошибки p использовался метод медиан.

### 7.3.1. Влияние полиморфизмов гена *COMT* на интенсивность послеоперационной боли и потребление наркотических анальгетиков

Мы не получили достоверных различий медиан интенсивности послеоперационной боли для rs4680, rs740603, rs2097603 и rs4633. Потребление наркотических анальгетиков за первые сутки представлено на Рисунке 50.

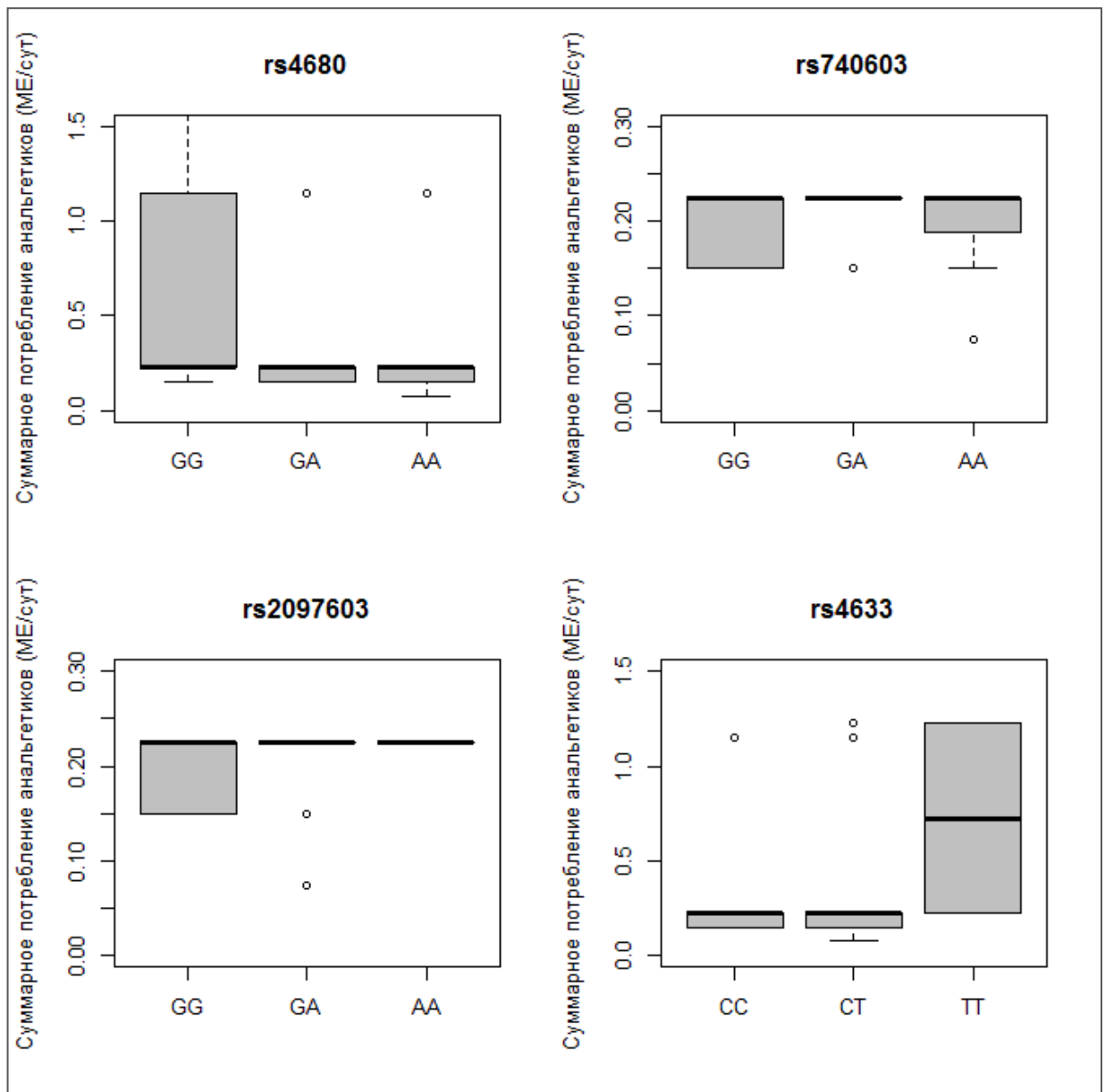


Рисунок 50 – Суммарное потребление наркотических анальгетиков в первые сутки в зависимости от генотипа.

Носителям генотипа GG по экзону rs4680 для облегчения боли требовалась достоверно большая доза наркотических анальгетиков, чем для носителей генотипа GA и AA в первые сутки после операции ( $p=0,023$ ).

При оценке суммарного потребления анальгетиков в течение 72 часов достоверных различий по генотипам получено не было (Рисунок 51).



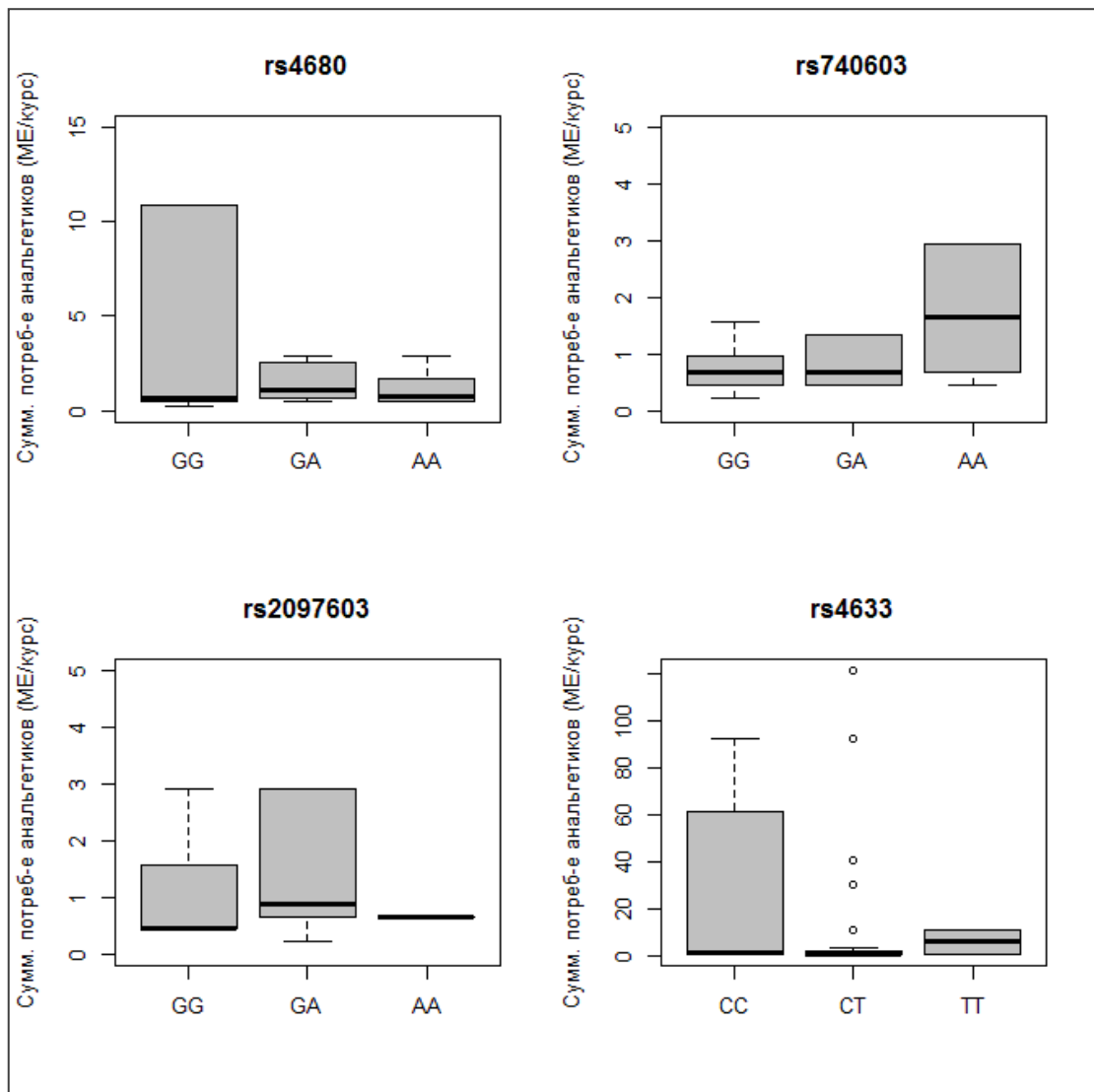


Рисунок 51 – Суммарное потребление наркотических анальгетиков в течение 72 часов в зависимости от генотипа.

### 7.3.2. Влияние полиморфизмов гена *COMT* на формирование хронического болевого синдрома

Хронический болевой синдром, соответствующий критериям хронического болевого синдрома после мастэктомии, сформировался у 36 женщин, средний возраст  $50,5 \pm 5,3$  года.

Из 36 пациенток 38,3% сообщили о боли, по крайней мере, в одной из пяти обследованных областей. Пациенток чаще всего беспокоила боль в подмышечной впадине, далее следовали боль в области удалённой молочной железы, медиальной поверхности руки на стороне мастэктомии, грудной клетке и в области

мастэктомического рубца (Рисунок 52). Из женщин, сообщивших о боли, 26% указали на одну локализацию боли, 74% сообщили о боли в более чем одной области, а 11 % пациенток испытывали болевые ощущения во всех пяти областях (Рисунок 53).

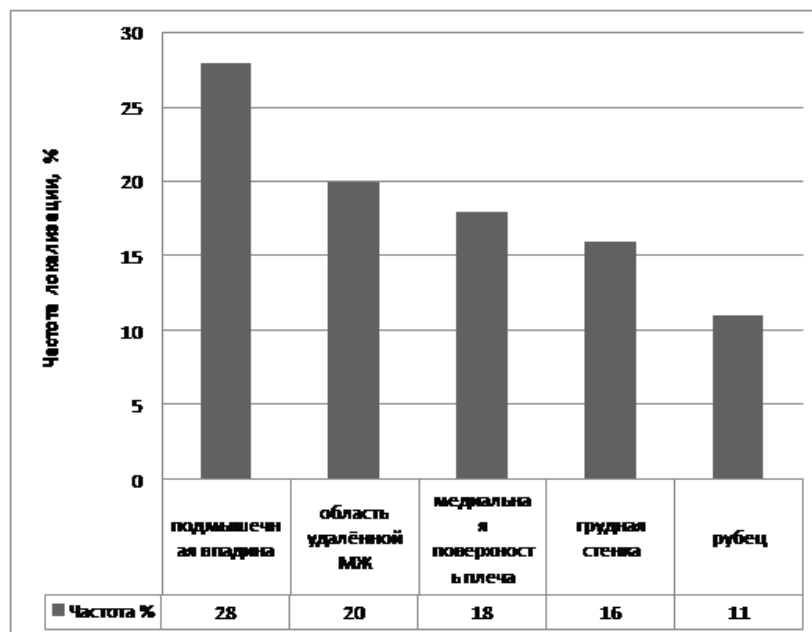


Рисунок 52 – Частота локализации боли при болевом синдроме после мастэктомии.

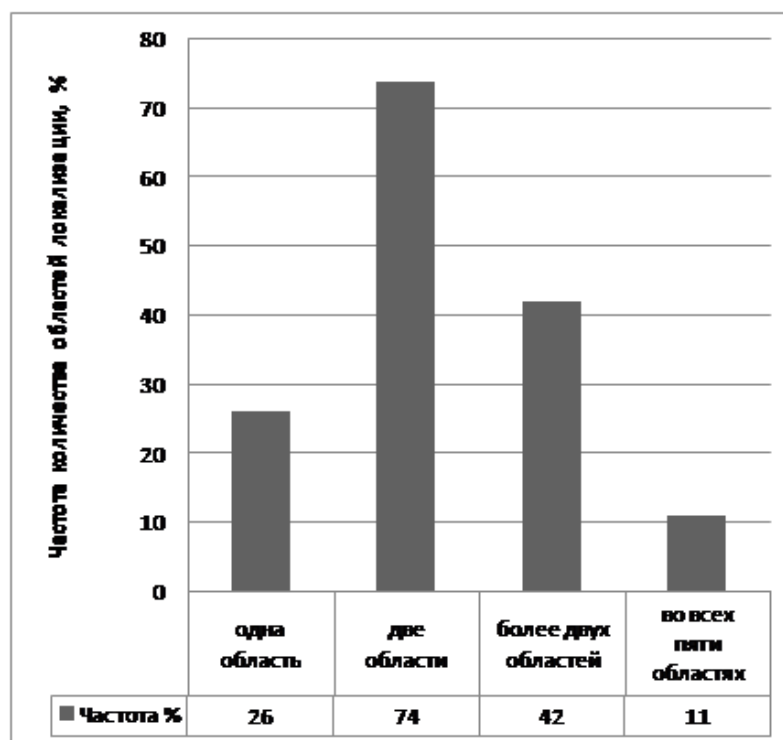


Рисунок 53 – Количество областей локализации боли (в %).

В общей выборке средняя интенсивность боли составила  $4,7 \pm 2,3$  по ЧРШ. Из всех пациенток, сообщивших о постоянной боли, 56% сообщили, что испытывают боль каждый день или почти каждый день, 22% сообщили, что испытывают боль от 1 до 3 раз в неделю, и 22% сообщили, что испытывают боль менее одного раза в неделю.

На Рисунке 54 представлена интенсивность постоянной боли после мастэктомии в зависимости от генотипа.

По полиморфизму rs4680 распределение по интенсивности боли имеет статистически значимое ( $p=0,001$ ) различие между группой носителей генотипа GG и носителями мутантного аллеля (генотипов GA и AA) причём интенсивность боли возрастает с увеличением числа копий мутантной аллели. По другим изучаемым полиморфным маркерам статистически значимых различий в интенсивности ПБПМ нет.

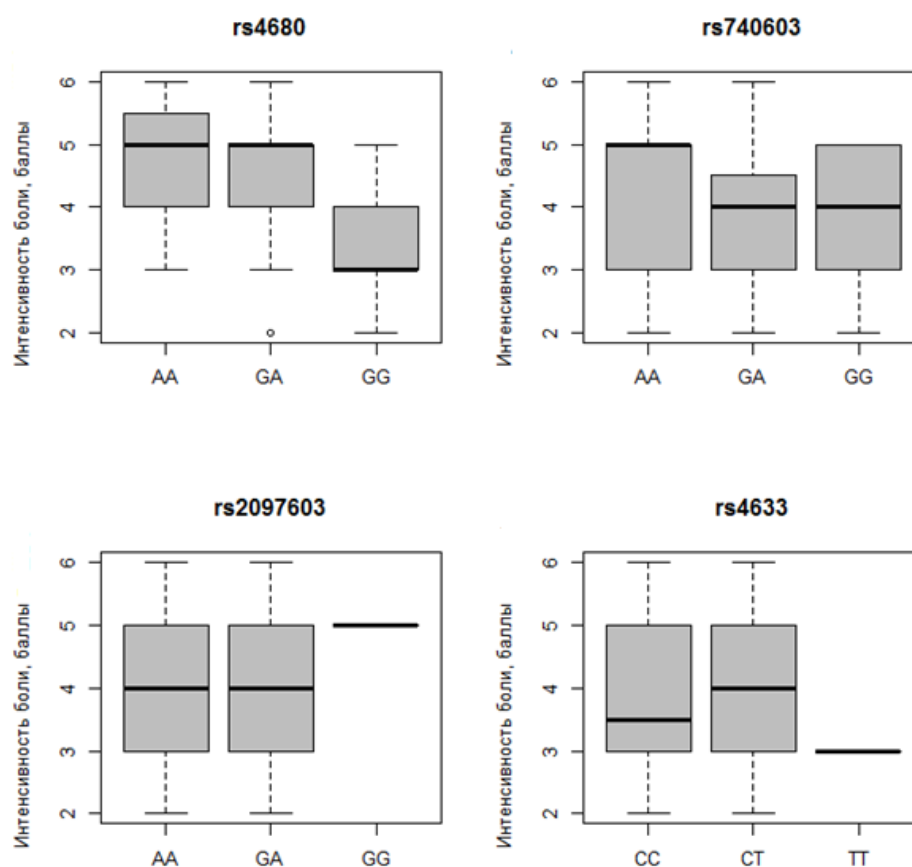


Рисунок 54 – Интенсивность постоянной боли после мастэктомии в зависимости от генотипа.

Достоверной зависимости в потреблении наркотических анальгетиков для облегчения хронического болевого синдрома после мастэктомии от наличия мутантных аллелей выявлено не было.

Средний балл по шкале PainDetect для пациенток, которые сообщили, что испытывали постоянную боль, составлял  $18,9 \pm 6,7$ , что указывает на вероятное формирование и нейропатического компонента боли.

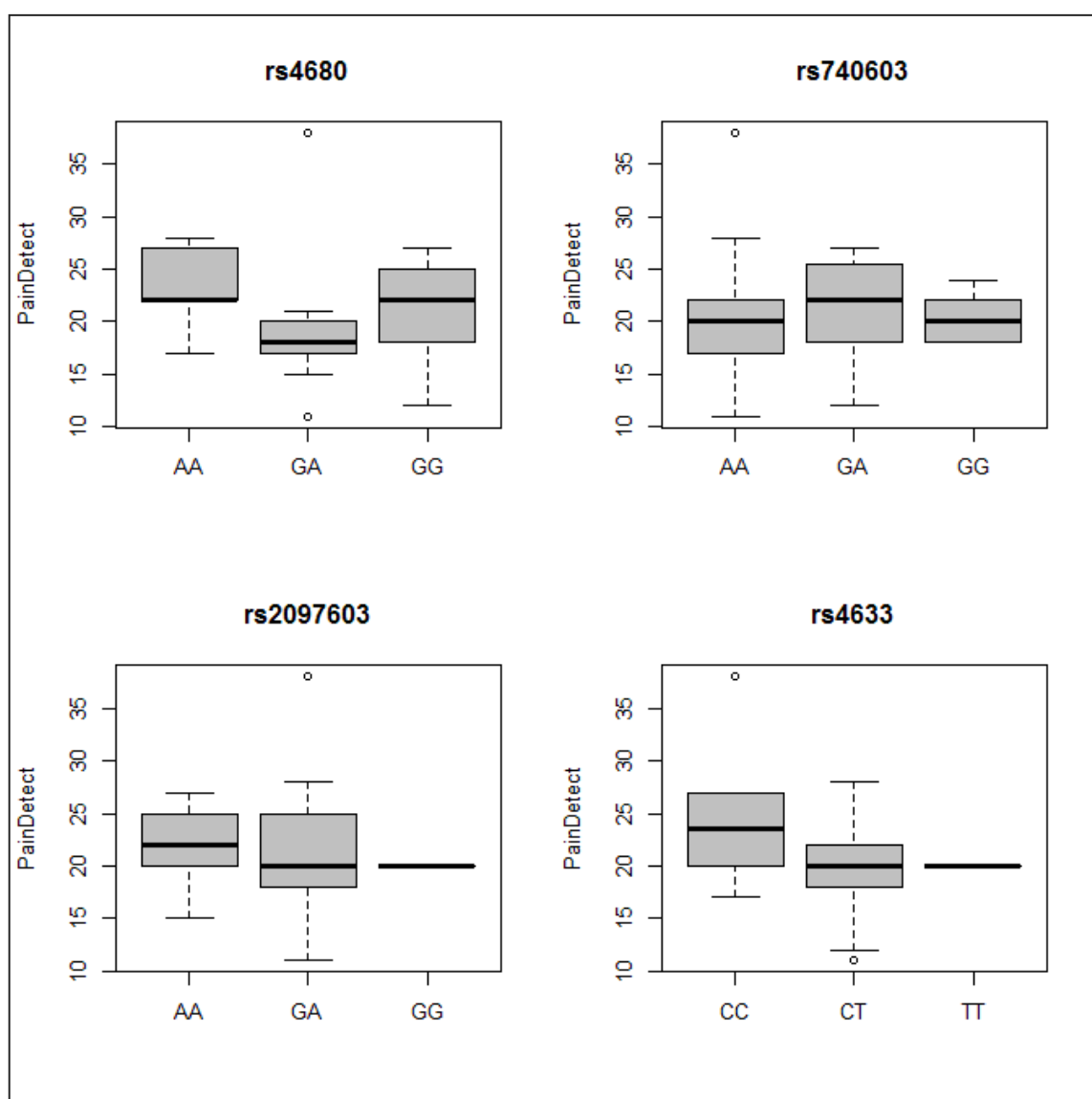


Рисунок 55 – Оценка болевого синдрома по опроснику PainDetect по генотипам *COMT*.

Средние значения по опроснику PainDetect не имели достоверных различий в зависимости от генотипа по полиморфизмам по гену *COMT* (Рисунок 55). Однако при оценке хронической боли по опроснику McGill ранговые индексы боли по сенсорным характеристикам показали статистически значимое ( $p=0,001$ ) различие средних и медиан между пациентами с генотипом GG и носителями мутантного аллеля (GA и AA генотипов) rs4680 (Рисунок 56).

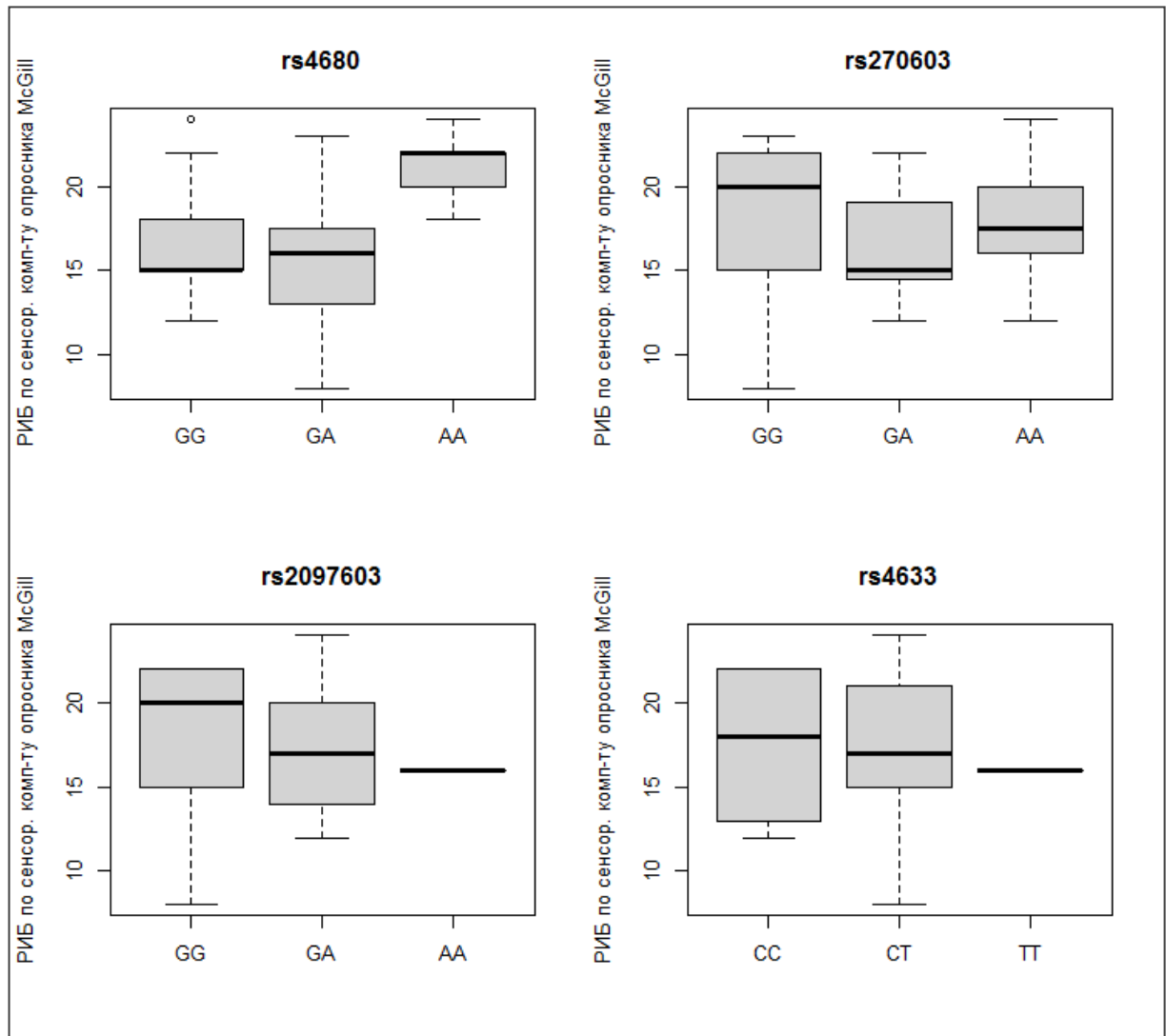


Рисунок 56 – Значения рангового индекса боли по сенсорному компоненту опросника McGill по полиморфным локусам гена *COMT*.

Ранговой индекс боли по опроснику McGill для аффективных характеристик не имел статистически значимых различий средних и медиан между пациентами по изучаемым полиморфизмам.

Оценка тревоги по опроснику HADS была проведена в целом по общей выборке в послеоперационном периоде и через 12 месяцев у пациенток с постоянным болевым синдромом после мастэктомии. Согласно опроснику HADS выделяются 3 области значений: 0–7 баллов – тревога отсутствует, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога. В послеоперационном периоде достоверных отличий в уровне тревоги по всем изучаемым полиморфизмам не найдено. Через год средние уровни тревоги статистически значимо ( $p=0,001$ ) отличались для носителей генотипа AA по локусу rs4680, по сравнению с носителями других генотипов, соответствуя клинически значимому уровню. Для всех других изучаемых локусов различия в оценке уровня тревоги у носителей разных генотипов оказались не достоверны (Рисунок 57).

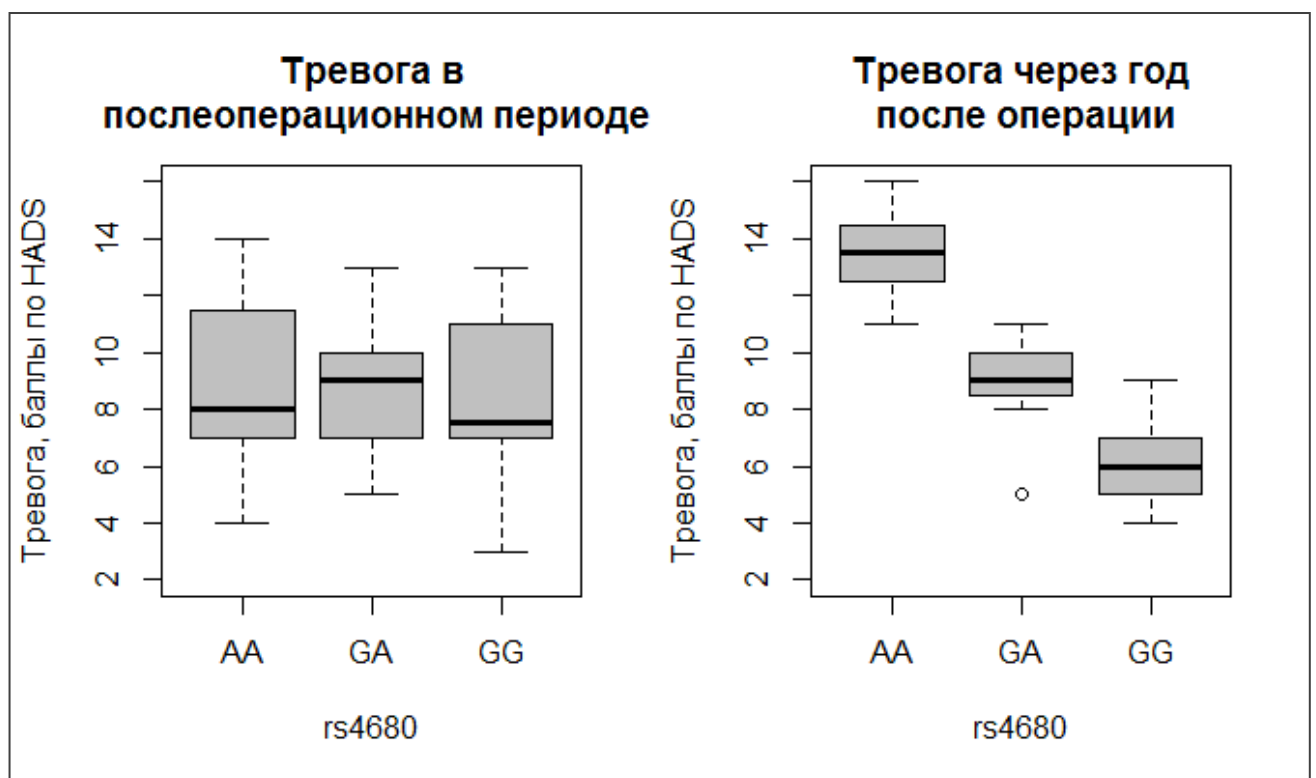


Рисунок 57 – Оценка тревоги в зависимости от генотипа по локусу rs4680 гена *COMT*.

### 7.3.3. Влияние полиморфизмов гена *COMT* на статические и динамические показатели термального количественного сенсорного тестирования

Всем пациенткам перед выпиской было выполнено термальное количественное сенсорное тестирование с определением порогов обнаружения на холод и тепло, болевых порогов на холод и тепло в ключевых сенсорных точках дерматомов C<sub>6</sub> и L<sub>5</sub>, а также был выполнен тест на оценку эффективности условной модуляции боли.

При ретроспективном сравнении данных термального количественного сенсорного тестирования через 12 месяцев у пациенток с хроническим болевым синдромом и без него оказалось, что у пациенток с хронической болью, несущих мутантный аллель по локусу rs4680 гена *COMT* имело место достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение порогов обнаружения на тепло и холод, а также снижение эффективности условной модуляции боли (Рисунки 58 и 59).

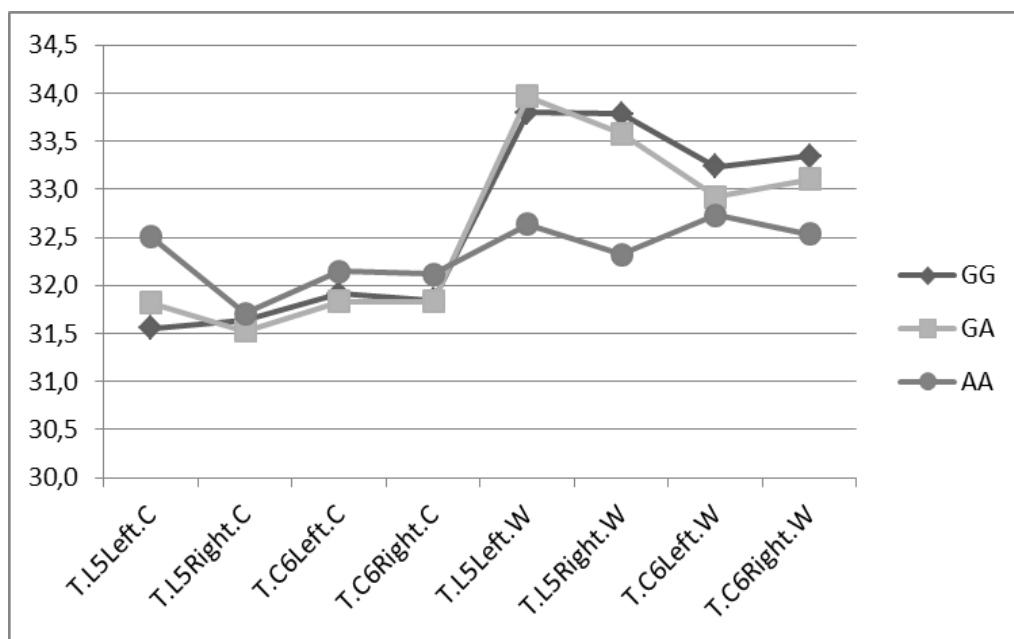


Рисунок 58 – Пороги обнаружения на холод и тепло в дерматомах C<sub>6</sub> и L<sub>5</sub> в зависимости от генотипа (GG – «дикий», GA – гетерозиготный AA – мутантный).

В этой части исследования мы изучили группу пациенток с одинаковой локализацией, стадией онкологического процесса и проводимой терапией. В

изучаемой группе доказать влияние полиморфизмов rs4680, rs740603, rs2097603 = rs2070577, rs4633 гена *COMT* на интенсивность послеоперационного болевого синдрома не удалось. Но в тоже время была получена статистически значимая разница в потреблении наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у пациенток с генотипом GG, по сравнению с генотипами GA AA по rs4680, локализованному в экзоне гена. Многочисленные исследования показали, что полиморфизм rs4680 может быть прогностическим биомаркером ответа на лечение морфином. Н. Matsuoka и Т. Arao, показали, что концентрация морфина в плазме и требуемая доза морфина были значительно ниже для гомозиготного мутантного генотипа AA в сравнении с гетерозиготами AG и диким генотипом GG [141]. К таким же выводам пришла исследовательская группа Rakvåg и соавт. [156], где оценивали влияние Val158Met на дозу опиоидов у пациентов с хронической раковой болью. Распространенность постоянной боли после мастэктомии в изученной выборке оставляет 62%, что объясняется особенностью группы пациенток, у которых предшествующая химиолучевая терапия могла способствовать изменению работы ноцицептивной и антиноцицептивной системы [78].

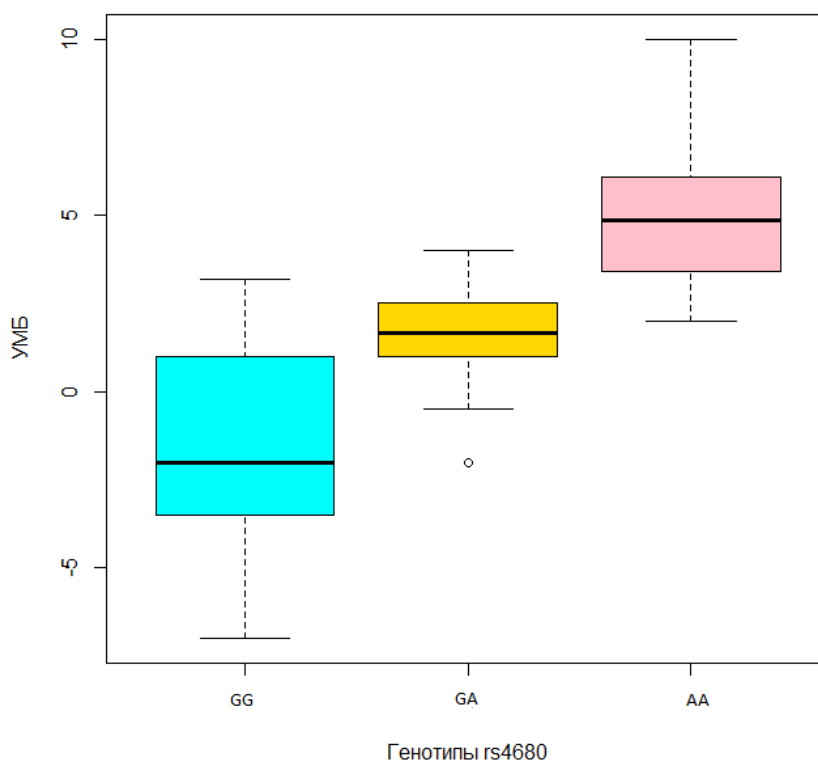


Рисунок 59 – Величина условной модуляции боли в зависимости от генотипа.



В исследуемой нами группе пациенток интенсивность боли и ранговые индексы по сенсорному компоненту опросника McGill оказались достоверно выше у гомозигот по мутантному аллелю rs4680, тогда как в послеоперационном периоде статистически значимых отличий по полиморфным локусам гена *COMT* получено не было. Это наблюдение согласуется с результатами предыдущих исследований, показывающих, что полиморфизм по rs4680 оказывает заметное влияние на показатели чувствительности к боли (например, вербальные оценки или интенсивность стимула, необходимые для достижения целевого уровня боли), только после повторной или длительной стимуляции [322].

С помощью термального количественного сенсорного тестирования мы подтвердили наше предположение о том, что к группе риска хронизации боли относятся пациентки, которые имеют повышенную чувствительность к болевой стимуляции, неэффективную условную модуляцию боли и несут мутантный аллель по локусу rs4680 гена *COMT*. Для выполнения термального количественного сенсорного тестирования специально были выбраны зоны, удаленные от места операции, чтобы оценить общее состояние ноцицептивной и антиноцицептивной системы. Таким образом, уже в послеоперационном периоде у пациенток присутствуют отчетливые соматосенсорные изменения, по которым можно прогнозировать развитие хронической боли.

Наши результаты также согласуются с предыдущими сообщениями о том, что повышенные пороги обнаружения тепла и холода могут являться маркером центральной сенсibilизации и риска развития хронической боли, особенно нейропатической [94], которая также связана с генотипом *COMT* [154]. Vilholm и соавт. обнаружили, что у пациенток с постоянной болью после мастэктомии усиливается ощущение боли в отдаленных от операции участках, обнаруживается холодовая аллодиния, гипералгезия, гиперпатия, а также нарушения, свидетельствующие об изменении в работе эндогенных систем регуляции боли, по сравнению с пациентками, не испытывающими боли [328].

Женщины с раком молочной железы часто сообщают о тревожных симптомах во время и после лечения, которые могут значительно ухудшить

качество жизни. Мы оценивали уровень тревоги по опроснику HADS, который обладает общепризнанной надежностью и достоверностью для оценки тревоги и у женщин с раком молочной железы. Как уже упоминалось выше, функциональные генетические варианты, влияющие на активность COMT, модулируют несколько психологических признаков, которые влияют на восприятие боли у людей [347]. Имеющиеся данные подтверждают связь между низкой активностью COMT и повышенным восприятием боли, и повышенным риском связанных с болью расстройств [213]. У пациенток в исследуемой группе имелось статистически значимая выраженная тревожность, которая росла с увеличением количества копий мутантного аллеля.

Результаты этой части работы позволяют утверждать, что наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* создает дополнительный риск для большей интенсивности боли и повышенной тревожности. С учетом частоты аллеля AA (Met / Met) в европейской популяции (0,53–0,63), определение этой мутации является клинически значимым для определения прогнозирования формирования хронической боли. Определение температурной гипералгезии и условной модуляции боли позволяет на ранних этапах выявить группу риска.

\* \* \*

Частота генотипа по миссенс-мутации в экзоне rs 4680 в целом по изученной выборке соответствует их частотам в европейской популяции. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в экзоне rs4680, интронах rs740603, rs4633 значимо влияют на интенсивность послеоперационной боли и степень выраженности тревоги. У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована более низкая требуемая доза фентанила во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной дозировке морфина в послеоперационном периоде. Хронический

болевым синдром сформировался у 68% из наблюдаемой выборки. Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значительно влияет на интенсивность, сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента. Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633 оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на сенсорный компонент боли. Наблюдаемые изменения для экзона rs4680 укладываются в доминантную модель наследования, для интронов rs740603 и rs4633, промотора rs2097603 – в рецессивную модель наследования вариантных аллелей. Уровень тревоги и пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель по всем изучаемым полиморфизмам выше по сравнению с диким вариантом генотипа, и соответствовал клинически значимому уровню тревожности. По мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивается интенсивность хронического болевого синдрома, возрастает вклад аффективного компонента боли. Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам статистически значимо влияет на дозу морфина, необходимую пациентам с хроническим онкологическим синдромом для облегчения боли.

Наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* у пациенток, страдающих раком молочной железы, создает дополнительный риск для большей интенсивности боли и повышенной тревожности. Выявление температурной гипералгезии и неэффективной условной модуляции боли позволяет на ранних этапах выявить группу риска формирования хронической боли.

## ГЛАВА 8

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

#### 8.1. Организация лечения хронического онкологического болевого синдрома

##### 8.1.1. Эпидемиологические аспекты хронического онкологического болевого синдрома

В 2018 г. в Республике Карелия диагноз злокачественного новообразования (ЗНО) впервые был верифицирован у 3560 человек. Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил – 2,8 %, по сравнению с 2013 г. – 8,4 %, по сравнению с 2008 г. – 30,6%. По заболеваемости ЗНО Республика Карелия находится на 20 месте среди других субъектов Российской Федерации (РФ) и на 5 месте среди субъектов Северо-Западного федерального округа. Средний показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2018 г. на 100 000 населения Карелии составлял 501,1, что на 12,7% выше уровня 2013 г. и на 47% выше уровня 2008 г.. За последние 10 лет уровень заболеваемости ЗНО в Республике Карелия вырос на 44% (с 234,7 на 100 тыс. человек в 2008 г. до 501,1 на 100 тыс. человек в 2018 г.). По Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) рост данного показателя за тот же период составил 27,7%, по РФ – 21,6%.

Уровень смертности от ЗНО в Республике Карелия за период 2008-2019 гг. вырос на 3,2% (в 2008 г. смертность составляла 232,2 на 100 тыс. человек, в 2017 г. – 239,6 на 100 тыс. человек). В СЗФО рост смертности от ЗНО за указанный период составлял 2,3% (226,8 на 100 тыс. человек в 2008 г. и 232,1 на 100 тыс. человек в 2017 г.). По Российской Федерации, в целом, отмечается снижение смертности от ЗНО за последние 10 лет на 2,0% (с 201,9 случая на 100 тыс. человек населения в 2013 г. до 197,9 случаев на 100 тыс. человек населения в 2017 г.). Показатель одногодичной летальности больных с ЗНО в 2018 г. составил 24,0%, по СЗФО данный показатель составил 22,7%, по России – 22,5%. Наиболее

неблагоприятные значения показателя одногодичной летальности в 2017-2018 гг. отмечены при следующих локализациях: печень (84,6%), поджелудочная железа (69,7%), легкие (55,0%).

Доля ЗНО, выявленных на поздних стадиях, составляет 21,8% (по СЗФО данный показатель составляет 18,6%, по Российской Федерации – 20,2%) от всех выявленных злокачественных новообразований, что существенно снижает выживаемость пациентов. На момент выявления в связи с запущенностью онкологического процесса 32% пациентов уже не подлежали радикальному лечению, и ещё 6,5% больных не получают специфического лечения в связи с тяжелой сопутствующей соматической патологией.

В течение последних 10 лет в Республике Карелия удается сохранить стабильно высокий показатель «Доля пациентов, состоящих на учете 5 и более лет с момента установления диагноза ЗНО»: 56,5 – 59,4%, данный показатель в 2017 г. по СЗФО составил 54,8%, в целом, по России – 53,9%. Наименьшая пятилетняя выживаемость в 2017 г. отмечается при следующих локализациях: ЗНО кожи (кроме меланомы) – 20,5%, пищевод – 21,2%, трахея, бронхи, легкие – 35,7%.

Таким образом, по результатам проведенного анализа в Республике Карелия в течение последних 10 лет отмечается рост заболеваемости и смертности населения от ЗНО с одной стороны и увеличение пятилетней выживаемости по некоторым локализациям с другой стороны. Прогноз дальнейшего роста заболеваемости и смертности населения республики от ЗНО свидетельствует о необходимости разработки мер, направленных не только на совершенствование лечения онкологического заболевания, но и на купирование тягостных симптомов этой патологии, самым значимым из которых является боль.

### **8.1.2. Организация противоболевой помощи онкологическим больным**

В Республиканском онкологическом диспансере г. Петрозаводска кабинет противоболевой терапии (КПБТ) был создан в 1992 г. после выхода Приказа

Минздрава РСФСР № 128 от 31.07.1991 г. КПБТ отводилась основная роль в оказании помощи онкологическим пациентам, страдающим болевым синдромом. Согласно вышеупомянутому приказу медицинскому персоналу КПБТ предписывалось оказывать консультативную помощь, как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

Для оптимизации организации лечения хронического онкологического болевого синдрома был проведен «аудит» лечения боли у 400 пациентов с ЗНО, случайным образом выбранных из популяционного ракового регистра, который ведется ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», за период с 2015 по 2019 гг.

Средний возраст пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, составлял  $55 \pm 12,3$  лет. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет, что в значительной степени ограничивало использование препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств и требовало особого внимания при использовании ко-анальгетиков. Самыми распространёнными локализациями онкологического процесса у больных, обратившихся за помощью, были агрессивно метастазирующие рак молочной железы, яичников, лёгкого и простаты, то есть локализации, как правило, подвергающиеся комбинированному лечению.

Только 28% пациентов не нуждались в проведении дополнительного обследования для уточнения причины хронического болевого синдрома. У 25% всех больных ХБС был вызван одной причиной, у 32% – двумя, 36% – тремя, а у остальных четырьмя и более причинами. У 12% пациентов хроническая боль не была связана с онкологическим процессом и его лечением.

За изучаемый период отмечено возрастание удельного веса нейропатического компонента болевого синдрома с 18 до 41%, что вероятнее всего было связано с увеличением количества пациентов, получивших комбинированное и комплексное лечение, включая лучевую терапию и

химиотерапию. У 92% больных развивался хронический болевой синдром, причинами развития которого являлись сочетание соматического, нейропатического и дисфункционального патофизиологических механизмов.

До обращения в КПБТ 40% пациентам анальгетики не назначались вообще. Многие пациенты принимали обезболивающие препараты безрецептурного отпуска самостоятельно, часто с превышением допустимых доз. По назначению участковой службы препараты из группы НПВП постоянно принимали 85% больных с ХБС, несмотря на наличие противопоказаний. Сочетание ненаркотических анальгетиков и НПВП использовалось только у 14%, а сочетание НПВП и наркотических анальгетиков лишь у 3% пациентов. Профилактика побочных эффектов опиоидов не проводилась вообще.

На основании полученных данных было принято решение о создании двухуровневой системы маршрутизации пациентов с ХБС, разработке алгоритмов лечения боли для амбулаторно-поликлинического звена и изменен регистр учета пациентов с ЗНО, страдающих болевым синдромом.

### **8.1.3. Маршрутизация пациентов с онкологическим болевым синдромом**

В настоящее время КБПТ оказывает помощь не только онкологическим амбулаторным и стационарным больным ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», но и осуществляет консультативную помощь по подбору и проведению противоболевой терапии участковой службе всей республики, а также специалистам первичных онкологических кабинетов (ПОК) и кабинетов паллиативной помощи (КПП) (Рисунок 60).

Для амбулаторно-поликлинических специалистов был создан алгоритм ведения пациентов с болевым синдромом (Рисунок 61), используя который, врач осуществляет подбор противоболевой терапии, а при возникновении сложностей консультируется в КПБТ.

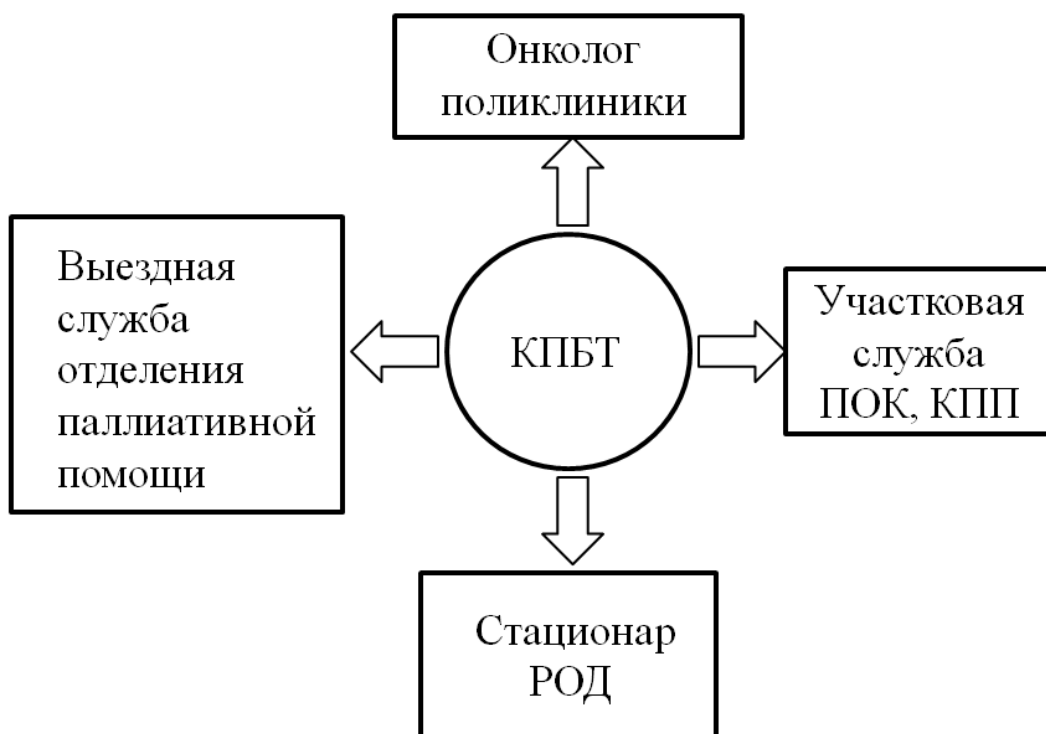


Рисунок 60 – Схема взаимодействия специалистов при проведении противоболевой терапии онкологическим больным.

В 2012 г. на базе ГБУЗ РК «Дом сестринского ухода» было открыто отделение паллиативной медицинской помощи для онкологических больных и создана выездная бригада для оказания помощи на дому, которая в период с 9.00 до 20.00 осуществляет выполнение обезболивающей терапии онкологическим больным на дому в плановом порядке и при прорывах боли. По прибытию на вызов медицинский персонал заполнял стандартизированную форму карты вызова.

Вызовы на «прорывы» боли в ночное время выполняет бригада скорой медицинской помощи ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи». После осуществления вызова информация по данному факту передается в медицинскую организацию по месту фактического проживания пациента для коррекции схемы противоболевой терапии согласно алгоритму, которую проводит участковый врач или врач кабинета паллиативной помощи амбулаторно-поликлинического звена. При резистентном к стандартной фармакотерапии болевом синдроме и развитии



осложнений терапии пациента консультирует врач КПБТ с возможной госпитализацией в отделение паллиативной помощи для онкологических больных и подбора терапии в условиях стационара.

За период с 2013–2017 гг. выездная бригада выполнила 15708 выездов с целью коррекции проводимой анальгетической терапии, назначенной участковым терапевтом, онкологом или и врачом КПБТ, из которых детально изучено 340 медицинских карт.

Каждому 5-му больному с прогрессированием онкологического заболевания через 3 недели потребовалось увеличить дозу наркотического анальгетика и оптимизировать схему адъювантной терапии. Оптимизация схемы лечения привела к снижению интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале с  $5,74 \pm 1,39$  см до  $1,7 \pm 0,9$  см, увеличению качества жизни по опроснику Андерсена на 34%. За время наблюдения 68% больных, получающих инъекционную форму наркотических анальгетиков, были переведены на неинвазивные формы наркотических анальгетиков.

Примерно 8% пациентов нуждались в проведении подбора обезболивающих препаратов и ко-анальгетиков в условиях отделения паллиативной помощи. Опиоид-индуцированная гипералгезия была диагностирована у 8 пациентов. 188 больным была проведена ротация наркотического анальгетика в связи с развитием побочных эффектов.

При анализе факторов, влияющих на качество жизни, выяснилось, что решающее значение имеет все-таки своевременность и полнота купирования болевого синдрома, который влияет и на степень физической активности, настроение, сон, возможность общаться с другими людьми. Вторым фактором, значительно ограничивающим качество жизни, оказалась усталость.

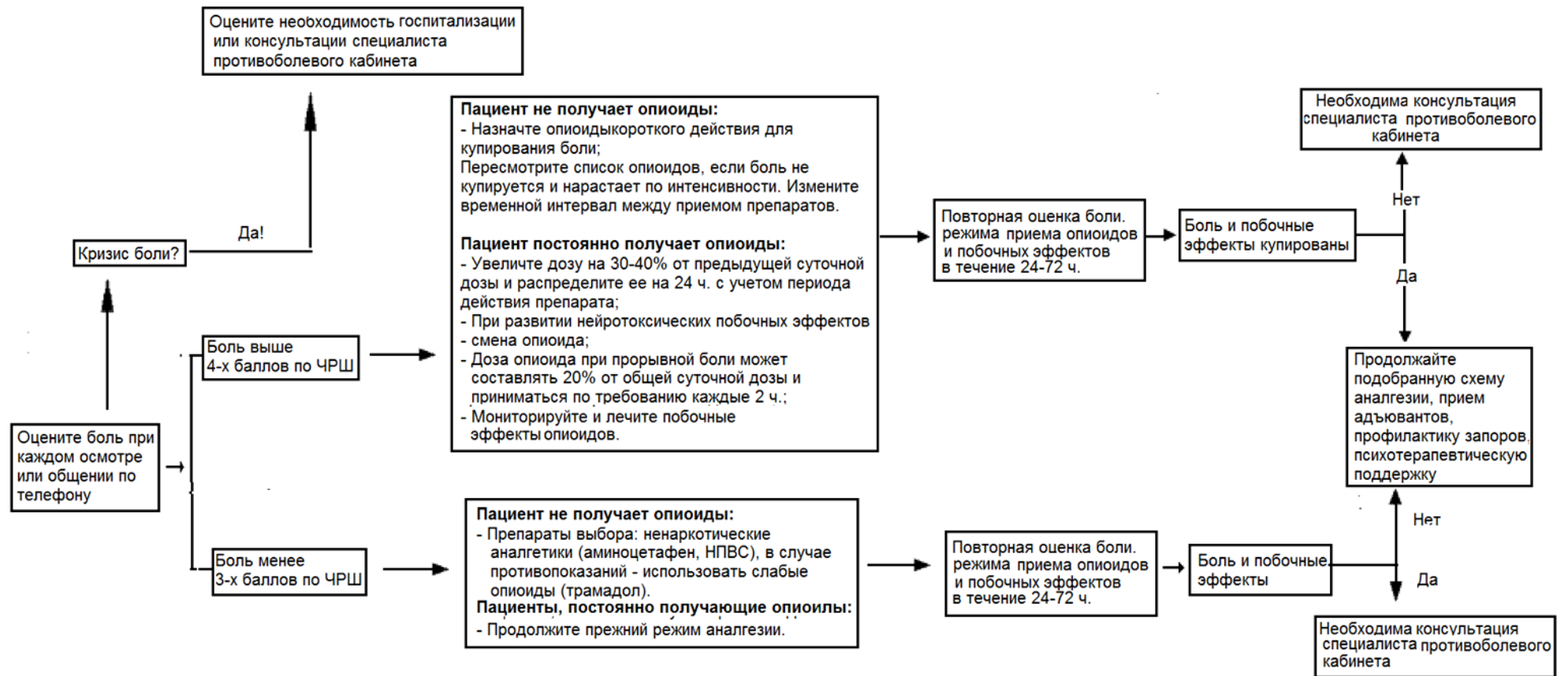


Рисунок 61 – Алгоритм ведения пациентов с болевым синдромом.

Со времени создания выездной бригады количество вызовов скорой помощи к онкологическим пациентам в связи с болевым синдромом снизилось в 11 раз по сравнению с 2013 г., что позволило сэкономить значительные средства, так как стоимость одного вызова линейной бригады СМП составляет 1725 рублей. Дополнительное введение наркотических анальгетиков и седативных препаратов в ночное время бригадами скорой медицинской помощи снизилось в 6,5 раз.

Полученный опыт послужил основой для создания приказа МЗ РК от 31.12.2015 № 2592 «Об оказании паллиативной помощи взрослому населению на территории Республики Карелия», который регулирует вопросы оказания медицинской помощи пациентам с различными формами ЗНО и неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями, и состояниями в государственных учреждениях здравоохранения Республики Карелия, в том числе и пациентам с хроническим болевым синдромом. С учётом изменений в федеральных порядках оказания паллиативной и онкологической помощи приказ был приведен в соответствие с новыми изменениями и утвержден 14.10.2019 № 1326.

Таким образом, создание алгоритма ведения пациентов с болевым синдромом для врачей амбулаторного-поликлинического звена и организация выездной бригады для оказания помощи на дому в плановом порядке и при прорывах боли позволили существенно улучшить качество противоболевой терапии, сократить количество вызовов линейной скорой помощи к онкологическим пациентам в 11 раз по сравнению с 2013 г.

#### **8.1.4. Регистр пациентов с онкологическим болевым синдромом**

Отсутствие в России специальной статистической формы учета онкологических больных с хронической болью (ХБ) не позволяет получить точные эпидемиологические данные о распространённости, интенсивности боли, влиянии психосоциальных факторов, степени функциональных ограничений, вызванных болью, используемых методах облегчения боли. На региональном

уровне мы предприняли попытку создать регистр пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом.

### Структура регистра

Информация в регистре подразделяется на три блока: история заболевания, диагностика и лечение боли (Рисунок 62). Создание регистра учета пациентов с ЗНО, страдающих болевым синдромом, позволило оперативно вносить и извлекать информацию о пациенте, страдающим хроническим болевым синдромом.

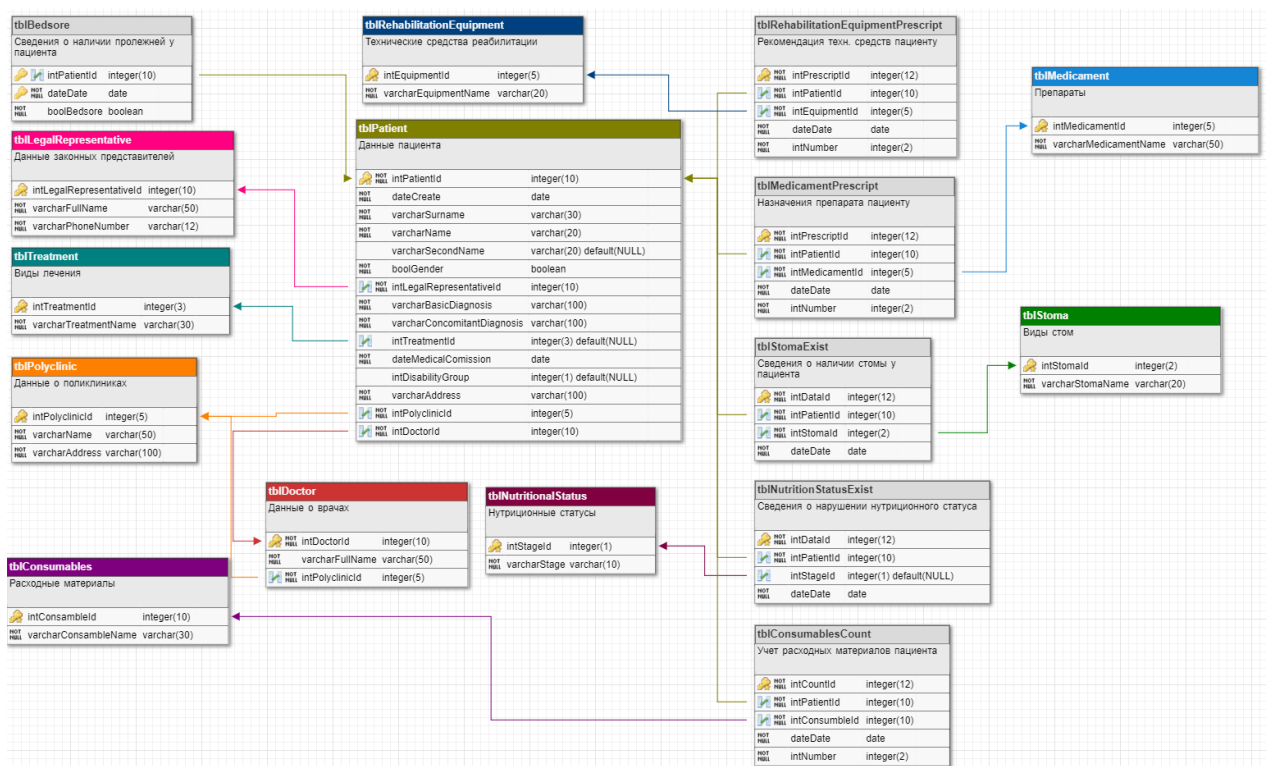


Рисунок 62 – Логическая структура регистра пациентов с онкологическим болевым синдромом.

В блок история заболевания вносится информация о демографических данных, анамнезе ЗНО, сроках развития болевого синдрома и коморбидности, социальном анамнезе.

Диагностический блок включает в себя фиксацию результатов тестирования по краткому болевому опроснику (кроме оценки боли и эффективности методов

лечения он позволяет оценить влияние болевого синдрома на качество жизни больного), опроснику McGill, опросникам, позволяющим оценить наличие нейропатического компонента боли (PainDetect, DN4), выраженность тревоги и депрессии, а также другие сопутствующие симптомы, такие как слабость, усталость, одышка, нарушение нутриционного статуса, наличие стом. В этом же блоке регистрируются результаты дополнительных методов исследования (количественное сенсорное тестирование, МРТ, МСКТ, ЭЭГ, рентгенография, остеосцинтиграфия и др.).

В третьем блоке собирается вся информация об используемых немедикаментозных и медикаментозных методах лечения, а также побочных эффектах. Из немедикаментозных методов лечения чаще всего используется лучевая терапия, чрескожная электронейростимуляция и психотерапевтические методики, направленные на преодоление боли. В разделе медикаментозных методов в динамике регистрируется информация о фармакотерапии и регионарных методиках. Регионарные методы обезболивания используются в среднем в 8–10% случаев как правило при необходимости быстрой и эффективной аналгезии, когда ограничено время на титрование пероральных обезболивающих средств и ко-аналгетиков.

Тщательная регистрация всех используемых методов облегчения боли с оценкой их эффективности позволяет избежать повторного назначения неэффективных комбинаций и сокращать время подбора рациональной терапии.

Регистр прошел успешную апробацию в тестовом режиме. Во время каждого визита пациента в КБПТ или консультативного звонка данные по всем трем блокам регистрировались в динамике, что позволило анализировать изменение качественных и количественных характеристик боли под влиянием противоболевой терапии. При проведении пилотного исследования по использованию созданного регистра была проанализирована выборка из 100 человек до начала и через 6 недель после подбора противоболевой терапии. В качестве наглядного примера на Рисунке 63 приведена диаграмма, отражающая

параметры качества жизни, регистрируемая в динамике по краткому опроснику боли до и после подбора лечения.

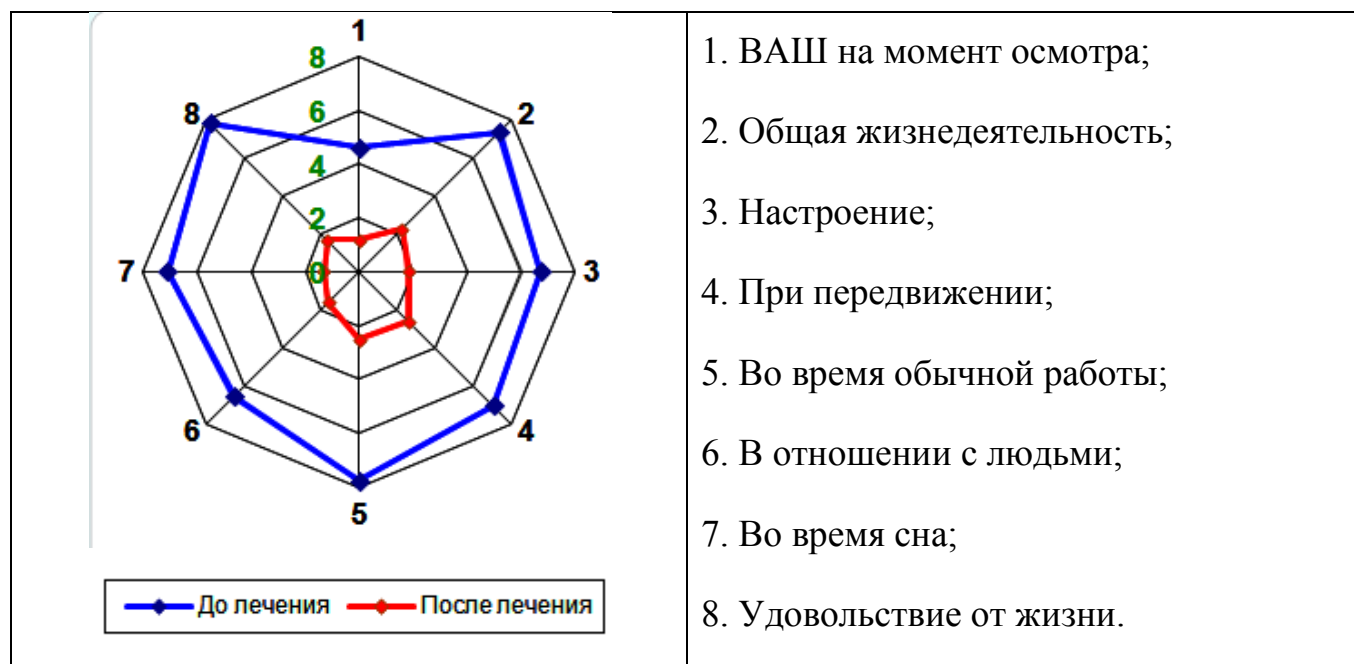


Рисунок 63 – Динамика показателей качества жизни по краткому опроснику боли до и после оптимизации обезболивающей терапии.

Таким образом, разработанный регистр позволяет систематизировать сведения об онкологических пациентах, обращающихся за противоболевой помощью, выявлять закономерности возникновения болевого синдрома, структурировать особенности диагностики боли, оценивать эффективность применения отдельных методов, лекарственных препаратов, их безопасность а также рассчитывать реальную потребность в обезболивающих препаратах и адъювантах, расходных материалах, технических средствах реабилитации, оптимизируя затраты.

#### 8.1.5. «Дневник боли» пациента с онкологическим болевым синдромом

Обязательным условием при лечении хронической боли в онкологии является ведение специального дневника (Таблица 68). Дневник боли позволяет выявить интенсивность и продолжительность боли, а также факторы,

способствующие её возникновению, отследить динамику при назначении лечения, скорректировать дозировку принимаемых препаратов (Рисунок 64). Также пациенты вносят в дневник сведения о самочувствии, особенностях диеты. Полезной оказывается информация о влиянии боли на повседневную жизнь и взаимоотношения с близкими людьми. Рекомендуется поставить хотя бы одного из членов семьи в известность по поводу ведения дневника боли, чтобы кто-то помог восстановить ход событий в случае неспособности пациентов вспомнить какие-либо необходимые для записи детали.

Таблица 68 – Форма «дневника» для заполнения пациентом, страдающим болевым синдромом

Дата	Оценка боли по ШВО (0 до 10)		Что провоцировало боль	Хар-р боли	Слабость, усталость, аппетит	Препараты	Эффективность
	8.00 – 24.00	0.00 – 8.00					

Самостоятельное ведение подробных записей о боли, которую испытывают пациенты, дает им возможность восстановить чувство контроля над своим здоровьем, своей жизнью и контролем над болью. Ведение дневника может помочь обнаружить возможные триггеры, вызывающие приступы боли (прием пищи или физическая активность и др.), побочные эффекты, вызванные фармакотерапией, выявить любые эмоциональные или психологические проблемы, вызванные болью, выяснить необходимость изменения в графике приема лекарств. Самоконтроль мыслей, чувств и симптомов является важной частью когнитивно-поведенческой терапии, формируя адаптивную стратегию преодоления боли.

[illegible]

Рисунок 64 – Пример «Дневника боли» пациентки А. 72 лет.

Самостоятельное ведение пациентом «Дневника боли» дает возможность восстановить ощущение контроля над болью, обнаружить возможные триггеры, вызывающие приступы боли, побочные эффекты фармакотерапии, выявить любые эмоциональные или психологические проблемы, вызванные болью, что является важной частью когнитивно-поведенческой терапии, формируя адаптивную стратегию преодоления боли.

## 8.2. Организация противоболевой помощи больным с неонкологическими хроническими болевыми синдромами

В ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» в 2004 г. была создана группа по лечению болевых синдромов (ГЛХБС), в которую вошли невропатолог, нейрохирург, ортопед, физиотерапевт, психотерапевт, специалист по лечебной физкультуре. Руководителем группы был назначен анестезиолог-реаниматолог, что объяснялось его обширными знаниями по клинической физиологии, фармакологии, и анатомическим путям модуляции боли, а также владением инвазивными методами ее лечения.

Вначале работа группы заключалась в оптимизации лечения болевых синдромов различного генеза у пациентов, находящихся в стационаре, затем, с выходом приказа МЗ №919н (2012), появилась возможность организовать в



консультативной поликлинике при ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» амбулаторный прием пациентов, куда врачи различных специальностей из любого района республики могли отправлять пациентов с хроническим болевым синдромом любого генеза для консультации.

Таким образом, создание групп (отделений) терапии боли была осуществлена по решению администрации лечебного учреждения в рамках внутренних собственных структур медицинской организации.

### **8.2.1. Маршрутизация пациентов с неонкологическим болевым синдромом**

ГЛХБС привлекается к лечению любого пациента с болевым синдромом ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» по решению лечащего врача. После совместного осмотра и обсуждения состояния пациента составлялась индивидуальная программа лечения.

В связи с разнообразием механизмов возникновения боли, лечение каждого пациента проводилось с учетом заболевания, явившегося причиной боли, а также клинико-физиологических особенностей самого болевого синдрома. Кроме того, во внимание принималось общее состояние пациента, наличие сопутствующей соматической патологии, эффективность предшествующей терапии, а также доступность медикаментов.

При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта, учитывались и другие положительные эффекты выбранного препарата (например, уменьшение тревоги, улучшение сна), а также такие факторы, как переносимость лекарственного средства и возможность развития серьезных побочных эффектов.

Программа лечения пациента подразделялась на два уровня. Первому уровню соответствуют стандартные подходы к терапии хронической боли на основании выявленного ведущего патофизиологического механизма, включающие в себя комплексное медикаментозное лечение и нефармакологические методы (ЛФК, физиотерапию, обучение методам релаксации). При неэффективности лечения

возможен переход ко второму уровню, который дополняется инвазивными методами купирования боли – регионарными блокадами, которые носят как диагностический, так и лечебный характер. По нашему мнению, при хронической боли даже временная блокада зоны гипералгезии может приводить к длительному купированию боли, по времени превышающему продолжительность действия местного анестетика.

Для иллюстрации выше приведенных положений приводим клинические примеры.

*Клинический пример № 1.*

У двух пациенток с верифицированной криоглобулинемией сформировался стойкий нейропатический болевой синдром. Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале составила 9 см, степень физической активности 1 балл – полный постельный режим, суммарное число выбранных дескрипторов по опроснику McGill 29,5 баллов. Обращали на себя внимание выраженная гиперпатия, аллодиния, гипералгезия. Сон нарушен. На коже стоп и голеней имелись типичные высыпания в сочетании с трофическими язвами, диаметром до 3,5 см (Рисунок 65).



Рисунок 65 – Трофические язвы стоп и голеней у пациенток со смешанной криоглобулинемией.

В программу лечения входили операции плазмафереза, терапия глюкокортикостероидами, цитостатиками, дезагрегантами. Для купирования болевого синдрома использовались наркотические анальгетики, amitriptyline (25 мг/сут), сеансы рентгенотерапии на вегетативные поясничные узлы. Положительно эффекта от назначенного лечения не получено.

С учетом локализации боли решено было выполнить блокаду ветвей седалищного нерва дистальным доступом с двух сторон с последующим введением 20 мг 0,2% раствора ропивакаина. Через 5 мин отмечено появление признаков симпатической блокады, ещё через 10–15 мин – отчетливое уменьшение болевого синдрома до 3 см по ВАШ. В течение последующих дней проведено ещё две блокады ропивакаином. Верифицировано стойкое снижение болевого синдрома до 1-2 см по ВАШ, суммарное число выбранных дескрипторов по опроснику McGill составило 2 балла, исчезли гиперпатия и аллодиния, практически купированы проявления синдрома Рейно. Степень физической активности увеличилась до 4 баллов. Отмечена положительная динамика в заживлении трофических язв (Рисунок 66).



Рисунок 66 – Динамика состояния (через 7 дней) трофических язв на фоне сочетанной анальгезии с применением регионарного блока.

Таким образом, применение проводниковых блокад в терапии тяжелого болевого синдрома, было оправдано не только с точки зрения симптоматического

купирования боли, но и оказало положительный эффект на течение трофических расстройств.

*Клинический пример № 2.*

Пациентка Х. 56 лет, страдающая CREST-синдромом на фоне системной склеродермии, поступила в ревматологическое отделение ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» с жалобами на интенсивные боли в руках, преимущественно в кистях и пальцах (до 9 баллов по ШВО), жгучего, ломящего характера, усиливающиеся в ночное время. Обращало на себя внимание появление некрозов дистальных фаланг всех пальцев левой руки. Стандартная фармакотерапия основного заболевания и болевого синдрома без эффекта. С целью верификации степени нарушений кровоснабжения верхних конечностей на фоне CREST-синдрома выполнена ангиография (Рисунок 67).

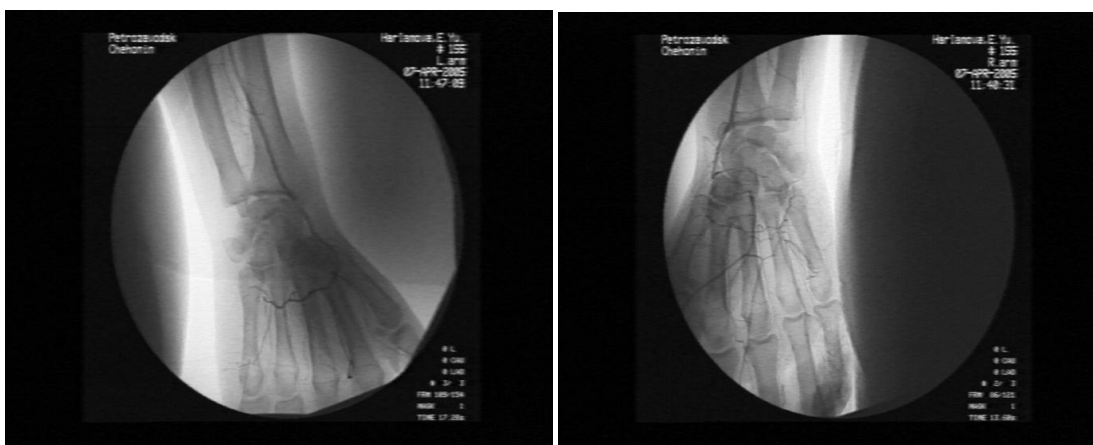


Рисунок 67 – Ангиограммы правой и левой верхних конечностей пациентки Х. Верифицирована значительная редукция кровотока по ладонной дуге слева.

С учетом данных ангиографии с целью купирования болевого синдрома и улучшения кровотока решено использовать интерплевральную анальгезию с установкой катетера слева. Интраплеврально введено 25 мг бупивакаина. Головной конец кровати был опущен на 15° в течение 30 мин. После введения местного анестетика через 7 мин интенсивность болевого синдрома уменьшилась, а через 40 мин – болевой синдром полностью купирован. Продолжено болюсное

введение бупивакаина в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. На фоне интерплеврального введения бупивакаина пациента удалось добиться эпителизации некрозов. С учетом эффективного блока симпатической цепочки на фоне ИПА в последующем пациентке была выполнена грудная симпатэктомия с положительным противоболевым эффектом.

На сегодняшний день отсутствует достаточное количество доказательных данных о пользе применения консервативных немедикаментозных методов лечения (например, физиотерапии, чрескожной электростимуляции). Однако, учитывая относительную безопасность этих методов, при отсутствии противопоказаний не исключали возможность их применения. Одновременно, по мере активизации пациента в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, составлялся план занятий лечебной физкультурой.

Оценка изменений в состоянии пациента проводилась ежедневно; каждые 2–5 дней пациент повторно тестировался с помощью соответствующих опросников, что позволяло вносить необходимые изменения в план лечения.

После выписки из стационара, лечение продолжалось в амбулаторных условиях. Осмотр пациентов в динамике проводится не реже одного раза в месяц. На основании результатов осмотра корректировалась анальгетическая терапия, принимались меры для предупреждения и устранения побочных эффектов фармакотерапии, оценивали качество овладения адаптивными стратегиями преодоления боли.

Лечение пациентов с неонкологической болью с привлечением специалистов группы по лечению болевых синдромов подразделялся на два уровня: на первом уровне использовались стандартные подходы к терапии хронической боли, в случае их неэффективности – показан переход на второй уровень, который дополнялся инвазивными методами купирования боли. Двухуровневый подход позволяет реализовать концепцию биопсихосоциальной модели терапии болевого синдрома с индивидуальным подходом к каждому пациенту, позволяя осуществить облегчение боли в рамках комплекса согласованных мероприятий.

## 8.2.2. Регистр пациентов с хроническим неонкологическим болевым синдромом

С 2004 г. все пациенты с хроническим неонкологическим болевым синдромом, консультируемые ГЛХБС, включаются в специальный регистр (Рисунок 68).

Рисунок 68 – Регистр пациентов с хроническим болевым синдромом.

Данные регистра способствуют сбору информации о частоте и распространенности ХБС и патологиях его вызывающих, особенностях течения хронической боли и ее лечения, в также оперативно вносить и извлекать информацию о пациенте, страдающим болевым синдромом (Рисунок 69).

Информация в регистре подразделяется на три блока: история заболевания, диагностика и лечение боли. В блок «история заболевания» вносится информация о демографических данных, анамнезе, сроках развития болевого синдрома, коморбидности и социальном анамнезе.

«Диагностический блок» включает фиксацию результатов тестирования по краткому болевому опроснику, опроснику McGill, опросникам, позволяющим оценить наличие нейропатического компонента боли, выраженность тревоги и депрессии, а также опросники, которые рекомендованы IASP для оценки специфики болевого синдрома при определенных типах болевого синдрома

(например, шкала кинезиофобии Тампа и индекс инвалидизации Освестри при хронических болях в спине) и стратегий преодоления боли. В этом же блоке регистрируются заключения дополнительных методов исследования, таких как количественное сенсорное тестирование, электронейромиография, МРТ, МСКТ, ЭЭГ, рентгенография, остеосцинтиграфия, определение полиморфизмов генов *COMT*, *CYP2D6* и др.

The screenshot displays a software interface for an electronic patient card. The window title is 'боль' (pain). The interface is divided into several sections:

- История заболевания (History of the disease):** Contains fields for '№ истории болезни' (698), 'Уровень поражения' (empty), 'Сенсорные элементы' (аллопатия L5-S1), 'Отделение' (радиологическое), 'Дата операции' (empty), 'Моторная сфера' (слабость мышц конечностей), 'Дата поступления' (26.02.2016), 'Тип операции' (empty), and 'Вегетативная сфера' (empty). A dropdown for 'Диагноз' shows 'ОС: онкологический соматический'.
- Диагностика (Diagnosis):** Includes a 'Краткий болевой опросник' (Brief pain questionnaire) with a grid of checkboxes for various symptoms. Below it are fields for 'McGill' (1 до: 25, 2 до: 25, 3 до: 14, 4 до: 25; 1 после: 8, 2 после: 3, 3 после: 4, 4 после: 2), 'Индекс Шуга' (до лечения: 52, после лечения: 12), 'DN4' (до лечения: 8, после лечения: 4), 'МРТ' (наклонный компонент L5-S1), and 'КТ' (по L5-S1).
- Лечение (Treatment):** Contains fields for 'НПВС' (Доза: empty), 'Периферические блокады' (empty), 'Питание' (недостаточность I ст), 'Антиконвульсанты' (прегабалин, Доза: 150), 'Центральные блокады' (empty), 'Окружность плеча' (26), 'ГКС' (Доза: 15), 'ЧНС' (х), 'Лейкоциты' (1000), 'Наркотические анальгетики' (транкадол, Доза: 400), 'Теплолечение' (empty), 'Альбумин' (39), 'Антидепрессанты' (амитриптилин, Доза: 10), 'Мануотерапия' (empty), 'Бифосфонаты' (золедроник, Доза: 4), 'ГБО' (empty), 'Умная терапия' (адьювантная), 'Дополнения' (empty), and 'Пневматическая терапия' (с анальгетической, Доза: 5).

The bottom of the window shows a status bar with 'Записи: 11 4 3 из 3', 'Нет фильтра', and 'Поиск'.

Рисунок 69 – Электронная карта пациента В., 52 лет, с диагнозом дорсалгия, состояние после удаления грыжи диска L5-S1, синдром неудачно оперированного позвоночника.

На основании данных диагностического блока определяются возможные механизмы формирования боли и определяются сенсорные фенотипы.

В третьем блоке «лечение» собирается вся информация об используемых немедикаментозных и медикаментозных методах лечения, а также побочных

эффектах, подобранных с учетом сенсорного фенотипа. Из немедикаментозных методов лечения чаще всего применяются методы кинезиотерапии, чрескожная электронейростимуляция и психотерапевтические методики, направленные на формирование адаптивных стратегий преодоления боли. В разделе медикаментозных методов в динамике регистрируется информация о фармакотерапии и регионарных методиках.

Анализ данных регистра показал, что средний возраст больных с ХБС составлял  $46 \pm 18,9$  лет, продолжительность хронического болевого синдрома – от 2 месяцев до 24 лет, больше половины пациентов составляли женщины.

Основные типы болевых синдромов, выявленных у пациентов, представлены в Таблице 69.

Таблица 69 – Основные типы болевых синдромов

Тип болевого синдрома	Возраст (лет)	Длительность боли	Частота (%)
Хронические боли в спине	23–62	3 мес – 18 лет	58
Болевые полинейропатии	35–82	2 мес – 18 лет	12
Постхирургические болевые синдромы (включая фантомный болевой синдром)	22–69	6 мес – 24 года	10
Постгерпетическая невралгия	62–83	12 мес – 12 лет	2
Острые послеоперационные болевые синдромы	18–88	2–21 день	10
Болевые синдромы при болезнях соединительной ткани	64–81	2–15 лет	8

Традиционные стереотипы, сложившиеся преимущественно на основании эмпирических наблюдений, заключаются в констатации прямой взаимосвязи возраста и частоты болевых синдромов. Подобные данные не являются



достоверными и не могут четко указывать на прямую связь возраста с болью. По нашим наблюдениям средний возраст больных с хроническими болями в спине и постхирургическими болевыми синдромами оказался примерно одинаковым и составлял  $39 \pm 15,5$  лет (то есть наиболее социально активный возраст), тогда как средний возраст больных, страдающих фантомным болевым синдромом –  $64,8 \pm 7,5$  лет, а патологией соединительной ткани (в основном полиостеоартроз)  $72 \pm 8,3$  г.

Тесная связь между хронической болью и депрессией была отмечена во многих исследованиях. По литературным данным, процент страдающих депрессией, колеблется от 30 до 87%. Такой разброс, по-видимому, связан с различиями используемых диагностических критериев для определения, как депрессии, так и боли. По нашим наблюдениям, у 46% пациентов была выявлена депрессия различной степени тяжести, что требовало назначения соответствующих препаратов (обычно селективных ингибиторов захвата серотонина и норадреналина). Чаще депрессии были подвержены пациенты с длительным болевым анамнезом, перенесшие хирургические вмешательства.

### **8.2.3. «Дневник боли» пациента с неонкологическим болевым синдромом**

В формировании адаптивных стратегий преодоления боли очень важная роль отводится «Дневнику боли». Обязательные графы в дневнике боли это интенсивность, продолжительность, качественные характеристики, факторы, провоцирующие и облегчающие боль. Важной является информация о влиянии болевого синдрома на степень физической активности, способность выполнять повседневную работу и взаимоотношение с окружающими людьми. Анализ «Дневника боли» пациентки Б., страдающей краниоцервикалгией с преобладанием дисфункционального механизма боли, показывает четкую взаимосвязь интенсивной головной боли и боли в шее с высокой психоэмоциональной нагрузкой в рабочие дни и отсутствие болевого синдрома в выходные дни (Рисунок 70).

Дата	Время	Интенсивность	Предвестники	Триггеры	Препараты	Окончание
27.12	5:50 – 7:45	3	Недостаток сна	Тревога, напряжение	-	полностью
28.12	5:50 – 9:00	3	Недостаток сна	Тревога, напряжение	-	не полностью
	12:00 – 16:00	8	Усталость	Напряженная умств.деят-ть	Солпадеин (1т.)	не полностью
29.12	5:50 – 9:00	4	Усталость	Интенсивность нагрузки	Солпадеин (1т.)	полностью
	12:00 – 16:30	8	Тревога	Выполненная работа	Солпадеин (2т.)	не полностью
31.12	9:00 – 11:30	4	Усталость, тревога	Резкое пробуждение	Солпадеин (1т.)	полностью
02.01	10:15 – 12:00	5	Перемена погоды	Беспокойство	Солпадеин (1т.)	полностью
04.01	14:30 – 15:30	4	Активная умств.деят-ть	Духота, шум	-	полностью
05.01	9:00 – 16:00	2	Усталость	Беспокойство	-	полностью
08.01	10:00 – 15:00	2	Ожидание выхода на работу	Тревога при пробуждении	-	полностью
09.01	04:45 – 15:45	8	ПА	Объем работы	Солпадеин (2т.)	не полностью
10.01	12:00 – 20:00	2	Отчетность	Объем работы, беспокойство	-	полностью
11.01	05:50 – 9:30	2	-	Недостаток сна	-	полностью
12.01	11:20 – 15:00	5	-	Отчетность	-	
13.01	Головная боль отсутствует					
14.01						
15.01						
16.01						
16.01	11:10 – 16:40	6	Нагрузка	Дефицит времени	Солпадеин (1т.)	не полностью

Рисунок 70 – Дневник боли пациентки Б., страдающей краниоцервикалгией.

Неоценима роль ведения дневника боли в снижении медикаментозной нагрузки, особенно при лечении болевых синдромов с преимущественно дисфункциональным патофизиологическим механизмом развития, таких как боль в спине, шее и миофасциальный болевой синдром при дистрофически-дегенеративных заболеваниях позвоночника, чему нередко сопутствует бесконтрольное применение анальгетиков. Доказано, что прием анальгетиков строго в определенные интервалы времени и самоконтроль через оценку самочувствия и степень физической активности путем ведения дневника, позволяют уменьшить поведенческую зависимость от медикаментов и сформировать адаптивную стратегию преодоления боли.

Таким образом, «Дневник боли» помимо тщательной и систематической оценки выраженности боли, имеет преимущество по сравнению с ретроспективным опросом, так как текущая боль, настроение и другие состояния значительно влияют на память о боли. «Дневник боли» позволяет выявлять другие, на первый взгляд не связанные с болевым синдромом, психосоциальные проблемы, которые могут иметь тенденцию усугублять боль и приводить к

неэффективности используемой стратегии лечения. Немаловажным является и тот факт, что ведение «Дневника боли» позволяет самому пациенту участвовать в оценке и лечении хронической боли.

Высокая распространенность хронической неонкологической боли среди взрослого населения, наличие убедительных доказательств целесообразности междисциплинарного подхода в лечении боли диктует необходимость создания противоболевой службы. Поиск путей оптимальной организации лечения пациентов с болевыми синдромами ведется на протяжении многих лет. На сегодняшний день нет единого регламентирующего документа о создании противоболевой службы на территории Российской Федерации, специализированных стандартов ведения пациентов в условиях клиники боли, единого алгоритма качества помощи. В создании ГЛХБС мы опирались на международный опыт. Основным организующим противоболевую помощь звеном в многопрофильном стационаре в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю *анестезиология и реаниматология*» может являться анестезиолог-реаниматолог.

Создание противоболевой специализированной помощи в многопрофильном стационаре основывается на мультидисциплинарном подходе, что улучшает уровень диагностики, подбор методов медикаментозного и немедикаментозного лечения боли. Динамическое наблюдение с помощью ведения, улучшает качество управления болью, позволяя оперативно изменять программу лечения, предотвращать развитие нежелательных эффектов и осложнений.

\* \* \*

Проведенный анализ показал, что в Республике Карелия в течение последних 10 лет отмечается рост заболеваемости и смертности населения от ЗНО и увеличение пятилетней выживаемости по некоторым локализациям. Созданы двухуровневая система маршрутизации пациентов с хронической болью, алгоритм ведения пациентов с болевым синдромом для врачей амбулаторного-

поликлинического звена и организована выездная бригада для оказания помощи на дому в плановом порядке и при прорывах боли, что позволило сократить количество вызовов линейной скорой помощи к онкологическим пациентам в 11 раз по сравнению с 2013 г. Выпущен в свет и действует приказ МЗ РК, регулирующий вопросы оказания медицинской помощи пациентам с различными формами ЗНО, в том числе и пациентам с хроническим болевым синдромом. Разработан регистр, позволяющий систематизировать сведения об онкологических пациентах, обратившихся за противоболевой помощью, выявить закономерности возникновения болевого синдрома, структурировать особенности диагностики боли, оценивать эффективность применения отдельных методов и лекарственных препаратов. Самостоятельное ведение пациентом «Дневника боли» дает возможность восстановить ощущение контроля над болью, обнаружить возможные триггеры, вызывающие приступы боли, побочные эффекты фармакотерапии, выявить любые эмоциональные или психологические проблемы, вызванные болью, что является важной частью когнитивно-поведенческой терапии, формируя адаптивную стратегию преодоления боли.

В ЛПУ создание групп (отделений) терапии боли может быть осуществлено в рамках внутренних собственных структур без привлечения дополнительного финансирования. В лечении пациентов с неонкологической болью целесообразно использовать двухуровневую систему: на первом уровне применяются стандартные подходы к терапии хронической боли, на втором уровне – терапия дополняется инвазивными методами обезболивания, что позволяет в полной мере реализовать концепцию биопсихосоциальной модели терапии болевого синдрома с индивидуальным подходом к каждому пациенту. Регистр позволяет получить информацию об эпидемиологии болевых синдромов, определить наиболее часто встречающиеся фенотипы боли, оценить результаты их лечения, а также безопасность, качество и эффективность использования медикаментозных и немедикаментозных методов. «Дневник боли» имеет преимущество по сравнению с ретроспективными опросом, так как текущая боль, настроение и другие состояния значительно влияют на память о боли и, кроме того, позволяет

выявлять психосоциальные проблемы, которые могут иметь тенденцию усугублять боль и приводить к неэффективности используемой стратегии лечения. Немаловажным является и тот факт, что ведение «Дневника боли» позволяет самому пациенту участвовать в оценке и лечении хронической боли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубоко личная природа боли делает затруднительным её описание и тем более количественную оценку. Сложно не только понять, какова боль другого человека, но и оценить её интенсивность. К сожалению, в арсенале человечества до сих пор совершенно отсутствует инструмент – «долориметр», с помощью которого можно было бы измерить боль количественно, например, как уровень артериального давления и определиться с лечением.

В ходе экспериментальных исследований было определено несколько механизмов формирования боли, и в клинической практике варианты задействованных механизмов, вероятно, отличаются от пациента к пациенту. Накопление новых данных позволило изменить принципы выбора терапии, в которой боль анализируется и лечится согласно основным патофизиологическим механизмам, что может улучшить результаты управления болью. У пациента может быть несколько механизмов боли, возникающих одновременно, и у двух человек с одним и тем же диагнозом могут быть разные основные механизмы, способствующие боли, формируя индивидуальный сенсорный фенотип. Теоретически оптимальный ответ на фармакотерапию будет получен, если конкретный механизм(ы) боли, имеющийся у данного пациента, соответствует механизму(ам) действия препарата. Основным препятствием на пути к лечению боли на основе механизмов является то, что механизм или паттерн механизмов у каждого пациента только по клиническим данным не всегда легко определить.

Таким образом, современные теоретические представления о сенсорных фенотипах боли, появление новых неинвазивных нейрофизиологических методик, оценка роли генетических факторов, дают возможность применить персонифицированный подход в диагностике боли у пациентов, страдающих интенсивным болевым синдромом.

Целью нашего исследования являлось улучшение результатов диагностики болевого синдрома у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии и

перенесших критическое состояние и больных с онкопатологией путем применения новых неинвазивных нейрофизиологических методов и определения полиморфизмов гена *COMT*.

Работа получила одобрение этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Республиканского этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Карелия. Объектом клинического исследования стал 691 пациент и 740 медицинских карт амбулаторных пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом. Все исследуемые проходили лечение в ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А. Баранова» и ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер» в период с 2012 по 2021 гг. Сопутствующую соматическую патологию диагностировали и оценивали в соответствии с классификациями, принятыми в Российской Федерации и ВОЗ. Подробное описание материалов и методов исследования представлено во второй главе.

После изучения эпидемиологических аспектов по данным медицинских карт пациентов с хроническим онкологическим (740 случаев) болевым синдромом была создана двухуровневая система маршрутизации пациентов с хронической болью, алгоритм ведения пациентов с онкологическим болевым синдромом для врачей амбулаторного-поликлинического звена. Организация выездных бригад для оказания помощи онкологическим пациентам на дому в плановом порядке и при прорывах боли позволила сократить количество вызовов линейной бригады скорой помощи к онкологическим пациентам в 11 раз.

Анализ работы группы по лечению неонкологической боли на базе стационара и консультативной поликлиники ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» (1823 случая) показал, что создание группы терапии боли может быть осуществлена в рамках внутренних собственных структур без привлечения дополнительного финансирования с использованием мультидисциплинарного подхода.

Внедрение регистра пациентов, страдающих как онкологической, так и неонкологической болью позволил получить информацию об эпидемиологических аспектах болевых синдромов, определить наиболее часто встречающиеся фенотипы боли, оценить результаты их лечения, а также безопасность, качество и эффективность использования медикаментозных и немедикаментозных методов облегчения боли.

С целью выявления физических и эмоциональных переживаний пациентов после перевода из ОРИТ в профильное отделение было опрошено 150 больных. Оказалось, что наиболее тягостными симптомами были тревога (59%) и болевой синдром (50%).

Было установлено, что индекс анальгезии-ноцицепции эффективен в обнаружении боли у пациентов, находящихся на ИВЛ. По нашим наблюдениям по сравнению с исходными значениями показатели индекса анальгезии-ноцицепции снижались во время санации трахеобронхиального дерева в среднем на 49,9%, при повороте пациента на бок – на 59,8%. Мы обнаружили взаимосвязь изменений уровней САД и ЧСС в ответ на действие стрессорных раздражителей. Таким образом, определение индекса анальгезии-ноцицепции является простым и неинвазивным методом. Полученные результаты дают все основания полагать, что для выявления боли у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, использование индекса анальгезии-ноцицепции позволяет объективно выявить наличие болевого синдрома.

Для оценки боли у пациентов в критическом состоянии была внедрена в работу ОРИТ шкала СРОТ. Анализ результатов использования шкалы у 93 пациентов позволил заключить, что её внедрение в три раза улучшило диагностику болевого синдрома по сравнению с типичной практикой и достоверно в 2,5 раза увеличило использование наркотических анальгетиков.

В группе пациентов в критическом состоянии спектрально-амплитудные параметры иЭМГ были ниже на 30% по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы во всех исследуемых мышцах. Установлено, что в динамике параметров иЭМГ у больных в критическом состоянии наблюдается



определенная этапность. Так, в первые две недели критического состояния наряду с уменьшением фрактальной размерности, свидетельствующей о повышенной синхронизации двигательных единиц, появляются отдельные «гигантские» потенциалы действия двигательных единиц, характерные для полинейропатии. Далее, в течение 21–100 суток наблюдалось постепенное увеличение всех показателей ЭМГ, что указывает на присоединение миопатического процесса.

Таким образом, иЭМГ является эффективным методом верификации изменений в нейромышечной системе у больных в критическом состоянии и может быть использована в качестве скринингового теста перед переводом пациента из отделения интенсивной терапии. Пациенты с одно- или двусторонним изменением показателей иЭМГ должны направляться к неврологу для дальнейшего обследования и наблюдения.

Комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной иЭМГ, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволили выявить полинейромиопатии у пациентов, перенесших критические состояния.

Хронический болевой синдром у 112 пациентов, перенесших критическое состояние, сформировался через 6 месяцев у 56% пациентов, через 12 месяцев – у 59% пациентов. На формирование хронического болевого синдрома оказывали влияние наличие боли до госпитализации, длительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ и уровень С-реактивного белка. Интенсивность хронической боли зависела от длительности ИВЛ. К концу года наблюдения за пациентами, пережившими критическое состояние, интенсивность хронической боли снижалась. Зависимости интенсивности хронической боли от возраста не выявлено. Получена прогностическая формула для отношения шансов развития боли через 6 мес.:  $ОШ = \exp(-0,864 + 0,079 \times \text{Длительность ИВЛ})$ .

Установлена связь между длительностью ИВЛ и поражением крупных суставов, причём количество вовлеченных в болевой синдром суставов прогрессивно увеличивается по мере увеличения длительности респираторной

поддержки. Так, 75% пациентов с поражением одного плечевого сустава находились на ИВЛ менее 2-х недель, тогда как 75% пациентов с поражением 2-х плечевых суставов находились на ИВЛ более 2-х недель. У 34% пациентов выявлено наличие нейропатического компонента боли, сопряженного с увеличением интенсивности боли и формированием деафферентационного фенотипа боли.

Тревога и депрессия являются отягощающим фактором, влияющим на формирование боли. Определение факторов риска депрессии при переводе пациентов из отделения интенсивной терапии в профильное отделение представляется решающим фактором, определяющим стратегию облегчения боли.

У пациентов, переживших критическое состояние, установлено значимое различие в зависимости от длительности респираторной поддержки и тяжести критического состояния по шкале SOFA для всех температурных порогов обнаружения, болевых порогов, величины условной модуляции боли термального количественного сенсорного тестирования для дерматомов L<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>. Болевой синдром характеризовался наличием спонтанной боли, потерей теплового и механического обнаружения, а также усиленной болевой реакцией на ноцицептивные (гипералгезия) и неноцицептивные (аллодиния) раздражители. Сенсорные симптомы значимо изменялись в зависимости от длительности ИВЛ, времени пребывания в ОРИТ, оценки по шкале SOFA.

По преобладающей измененной ноцицепторной функции при термальном статическом количественном сенсорном тестировании выделено два типа пациентов, перенесших критическое состояние: пациенты, которые в основном имеют потерю чувствительности, т.е. демонстрируют деафферентацию ноцицепторов, и пациенты, у которых не наблюдается потеря сенсорной функции, т.е. сохранялись или даже сенсибилизировались ноцицепторы. При динамическом термальном количественном сенсорном тестировании показатель условной модуляции боли изменялся тем больше, чем дольше сохранялось критическое состояние.

По нашим данным в формировании сенсорного фенотипа у пациентов с болевым синдромом, после перенесенного критического состояния четко

прослеживалась определенная этапность: в течение первых двух недель пребывания в ОРИТ формировался сенсорный фенотип «раздражительного» ноцицептора, при длительности критического состояния более 3-4 недель сенсорный фенотип соответствовал «деафферентационному» ноцицептору. Выделение двух типов изменений ноцицепторной функции определяет выбор препарата для облегчения боли. Учёт изменений условной модуляции боли при её сниженной эффективности позволяет предположить, что бóльшую пользу для нормализации этого показателя принесут ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. На основании параметров количественного сенсорного тестирования разработаны две прогностические модели риска развития хронической боли через 6 мес. после перенесенного критического состояния.

Установлено, что боли по типу крампи во время сеанса гемодиализа возникали в среднем у 54% пациентов, с увеличением стажа гемодиализа количество пациентов увеличивалось до 80%. Пол и возраст не оказывали влияние на развитие этого вида болевого синдрома. Шансы развития крампи среди больных с уровнем фосфора менее 1,7 ммоль/л оказались приблизительно в два раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфора был более 1,7 ммоль/л.

При изучении хронической боли у пациентов на программном гемодиализе установлено, что практически 100% пациентов испытывают боль, интенсивность которой увеличивалась со стажем диализного лечения. Факторами, способствующими формированию боли, являлись женский пол, а также выраженность тревоги и депрессии. При иерархическом кластерном анализе выборки по показателям количественного сенсорного тестирования получено статистически значимое различие по средним значениям всех термальных порогов обнаружения и боли. Также кластеры статистически значимо различались по средним значениям оценок тревоги и депрессии, интенсивности боли, выраженности спонтанной и стимулзависимой боли.

Нарушения минерального обмена, особенно гиперфосфатемия и повышение уровня фосфотонинов, влияли на формирование хронической боли. С учётом

появления лабораторных методов определения новых белков с гормональной активностью, которые регулируют минерально-костный гомеостаз с помощью ПТГ-независимого механизма на выборке из 42 пациента было изучено влияние маркеров костного обмена на интенсивность болевого синдрома. Статистически значимые различия по интенсивности боли были получены с уровнями FGF23, являющегося маркером нарушения фосфорного обмена и остеокальцина – маркера костеобразования. Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полиневропатии – потенциально модифицируемые.

При изучении полиморфизмов гена *COMT* у пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии (II–IV стадии) установлено, что частота генотипа по миссенс-мутации в экзоне rs4680 в целом по изученной выборке соответствует их частотам в европейской популяции. Оказалось, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в экзоне rs4680, интронах rs740603, rs4633 значимо влияют на интенсивность послеоперационной боли и степень выраженности тревоги. У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована более низкая требуемая доза фентанила во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной дозировке морфина в послеоперационном периоде. Хронический болевой синдром сформировался у 68% из наблюдаемой выборки.

Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значимо влияло на интенсивность, сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента. Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633 оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на сенсорный компонент боли. Наблюдаемые изменения для экзона rs4680 укладываются в доминантную модель наследования, для интронов rs740603 и rs4633, промотора rs2097603 – в рецессивную модель наследования вариантных аллелей.

Уровень тревоги у пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель, по всем изучаемым полиморфизмам выше по сравнению с диким вариантом генотипа, и соответствовал клинически значимому уровню тревожности. По мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивалась интенсивность хронического болевого синдрома, возрастал вклад аффективного компонента боли. Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам статистически значимо влияло на дозу морфина, необходимую пациентам с хроническим онкологическим синдромом для облегчения боли.

Наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* у пациенток, страдающих раком молочной железы, создает дополнительный риск для большей интенсивности боли и повышенной тревожности. Установлено, что наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* влияет на развитие температурной гипералгезии и эффективность условной модуляции боли, что позволяет на ранних этапах выявить группу риска формирования хронической боли.

Таким образом, в результате выполненного исследования сформулированы основные принципы диагностики болевого синдрома:

1. Стратификация пациентов по факторам риска развития хронической боли. Для пациентов, перенесших критическое состояние, возможно использовать формулу для вычисления отношения шансов:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,864 + 0,079 \times \text{Длительность ИВЛ}).$$

2. Своевременная коррекция потенциально модифицируемых факторов, усугубляющих развитие болевого синдрома. Для пациентов в критическом состоянии объективизацию интенсивности боли целесообразно проводить с использованием шкалы оценки боли у пациента в критическом состоянии, индекса анальгезии-ноцицепции. Для больных на программном гемодиализе необходимы коррекция междиализной прибавки веса и минерально-костных нарушений.

3. Определение степени выраженности тревоги и депрессии является решающим фактором, определяющим стратегию облегчения боли.

4. Использование опросника PainDetect позволяет оценить выраженность нейропатического болевого синдрома и определить необходимость выполнения количественного сенсорного тестирования.

5. Количественное сенсорное термальное тестирование с определением статических и динамических параметров является высокоинформативным тестом, характеризующим изменения в ноцицептивной системе, позволяет определить сенсорный фенотип и объективизировать вероятность развития хронической боли.

6. Использование генетического тестирования с определением однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в экзоне rs4680, интронах rs740603, rs4633 позволяют прогнозировать интенсивность острой боли, выраженность тревоги и депрессии, а также потребность в наркотических анальгетиках у пациентов с хроническим онкологическим болевым синдромом.

## ВЫВОДЫ

1. Индекс анальгезии-ноцицепции позволяет объективно выявить болевой синдром у пациентов без сознания, находящихся на искусственной вентиляции легких. Тревожность и болевой синдром являются наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время и после пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2. Использование шкалы диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии на искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии, позволяет своевременно диагностировать болевой синдром. При использовании шкалы диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии, увеличились частота выявления боли, и, в среднем в 2,5 раза, применение наркотических анальгетиков по сравнению с типичной практикой.

3. При длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием, у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии развиваются полинейромиопатия, клинически проявляющиеся атрофией мышц и контрактур суставов.

4. Статическое и динамическое термальное количественное сенсорное тестирование верифицирует изменения в ноцицептивной системе у пациентов, перенесших критическое состояние, и позволяет, при помощи разработанных формул, прогнозировать риск развития хронической боли.

5. Наиболее значимым прогностическим фактором риска развития хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, является длительность искусственной вентиляции легких. Другими факторами риска развития являлись наличие боли до госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и уровень С-реактивного белка, наличие плеврального дренажа, тревога и депрессия.

6. Проведение искусственной вентиляции легких длительностью менее 2-х недель сопряжено с поражением одного плечевого сустава, длительность искусственной вентиляции легких более 2-х недель – с поражением обоих плечевых суставов. Проведение искусственной вентиляции легких длительностью менее 2-х недель обуславливает поражение одного тазобедренного сустава, более 3-х недель – к поражению обоих тазобедренных суставов.

7. Развитию диализной полиневропатии способствуют гиперфосфатемия и гиперплазия паращитовидных желез, коррекция которых способствует снижению выраженности болевого синдрома.

8. К факторам риска синдрома крампи относятся стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония во время диализа, уровень фосфора менее 1,7 ммоль/л. Назначения фосфат-биндера севеламера снижает частоту крампи до 40%. Зависимость частоты крампи от пола пациента, плазменных уровней кальция и паратгормона отсутствует.

9. Определение полиморфизмов гена *COMT* на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией позволяет прогнозировать степень интенсивности и риск формирования хронической боли. Полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли.

10. У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована наиболее низкая потребность в фентаниле во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной дозировке морфина в послеоперационном периоде.

11. Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значительно влияет на интенсивность, сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента. Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633



оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на сенсорный компонент боли.

12. Разработан комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации лечения хронической боли, включающий создание групп (отделений) лечения болевых синдромов в стационаре, двухуровневую систему маршрутизации пациентов, выездную бригаду для оказания помощи на дому, регистры пациентов с хронической болью, реализация которых привела к улучшению качества противоболевой медицинской помощи в Республике Карелия.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления болевого синдрома у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ, целесообразно использовать индекс анальгезии-ноцицепции и шкалу СРОТ.

2. Вероятность развития хронического болевого синдрома через 6 мес. после перенесенного критического состояния рекомендуется определять по формуле:

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times \text{T.L}_5\text{Left.C} - 1,066 \times \text{T.C}_6\text{Left.C} + 1,272 \times \text{T.C}_6\text{Right.C} - 0,638 \times \text{T.C}_6\text{Left.W} + 1,087 \times \text{T.C}_6\text{Right.W} + 0,299 \times \text{P.L}_5\text{Right.W} + 0,167 \times \text{P.L}_5\text{Right.C} + 0,656 \times \text{УМБ}),$$

где:  $\exp$  – экспоненциальная функция ОШ – отношение шансов, T.L<sub>5</sub>Left.C, T.C<sub>6</sub>Left.C, T.C<sub>6</sub>Right.C и P.L<sub>5</sub>Right.C – пороги обнаружения на холод в дерматомах L<sub>5</sub> слева, C<sub>6</sub> слева, C<sub>6</sub> справа и L<sub>5</sub> справа, T.C<sub>6</sub>Left.W, T.C<sub>6</sub>Right.W и P.L<sub>5</sub>Right.W – пороги обнаружения на тепло в дерматомах C<sub>6</sub> слева, C<sub>6</sub> справа и L<sub>5</sub> справа, УМБ – условная модуляция боли.

3. С целью минимизации вероятности развития повреждения плечевого сустава (тугоподвижность, контрактуры) у пациентов в ОРИТ рекомендуется строгое соблюдение правил позиционирования верхних конечностей больного.

4. У пациентов с болевым синдромом, находящихся на хроническом программном гемодиализе целесообразно выполнить скрининг с помощью опросника PainDetect. При сумме 12 баллов и более необходимо выполнить термальное количественное сенсорное тестирование для подтверждения наличия нейропатического компонента болевого синдрома.

5. Для оценки вероятности развития хронической боли у пациентов с онкологической патологией целесообразно определять полиморфные варианты rs4680, rs 760403, rs 4633 гена *COMT*.

6. С целью улучшения качества лечения пациентов с хроническим болевым синдромом рекомендуется создание групп (отделений) лечения болевых синдромов в ЛПУ, выездной бригады для оказания помощи на дому и создание регистров пациентов с хронической болью.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Целесообразным представляется поиск лекарственных средств, влияющих на белки из семейства TRP (transient receptor potential), в частности на терморецепторы TRPV1 и TRPV2 (transient receptor potential cation channel subfamily V member) для разработки новых подходов к проведению регионарной анестезии. Перспективным является дальнейшее изучение белков PIEZO (пъезо-протеинов), реагирующих на механическое давление, активация которых связана с хронической болью, и разработка новых средств для лечения нейропатической боли. Необходимо дальнейшее изучение натрий-кальциевого обменника с целью поиска новых методов обезболивающей терапии, в том числе и для борьбы с нейропатическими болевыми синдромами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление; здесь и далее
- АЦП – аналогово-цифровой преобразователь
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГД – гемодиализ
- ГЛХБС – группа по лечению болевых синдромов
- ГПЩЖ – гиперплазия паращитовидных желез
- ДЕ – двигательные единицы
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИКА – иерархический кластерный анализ
- ИКЧ – индекс коморбидности М. Чарлсон
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПА – интерплевральная анальгезия
- иПТГ – интактный паратиреоидный гормон
- ИФА – иммуноферментный анализ
- иЭМГ – интерференционная электромиограмма
- КПБТ – кабинет противоболевой терапии
- КПП – кабинет паллиативной помощи
- КСТ – количественное сенсорное тестирование
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- ЛФК – лечебная физкультура
- МВС – мочевыделительная система
- МДП – междиализная прибавка массы тела
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКН – минеральные и костные нарушения

МКН-ХБП – минеральные и костные нарушения при ХБП

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МТ – масса тела

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПБПМ – постоянная боль после мастэктомии

ПДДЕ – потенциал действия двигательных единиц

ПИТ-синдром – синдром последствий интенсивной терапии

ПОК – первичный онкологический кабинет

ПТГ – паратгормон

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЩЖ – паращитовидные железы

РИБафф. – ранговый индекс боли, аффективный компонент

РИБафф.% – процент составляющей рангового индекса боли, аффективный компонент

РИБсен.% – процент составляющей рангового индекса боли, сенсорный компонент

РИБсенс. – ранговый индекс боли, сенсорный компонент

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – среднее артериальное давление

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

УМБ – условная модуляция боли

ФБ – фосфат-биндеры

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ФСП – фосфат-связывающий препарат

ХБП – хроническая болезнь почек

ХБПИТ – хроническая боль после интенсивной терапии

ХБС – хронический болевой синдром

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШВО – шкала вербальных оценок

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭМГ – электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

AIC (Akaike's information criterion) – информационный критерий Акаике

ANI – индекс анальгезии-ноцицепции

APACHE – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния

ASA – классификации Американского общества анестезиологов

AUC (Area Under Curve) ROC – площадь под кривой ошибок

Ca – общий кальций

CDT – пороги обнаружения холода

CICP-C – терминальные пропептиды коллагена 1 типа

COMT – катехол-о-метилтрансфераза

CPOT (Critical-Care Pain Observation Tool) – шкала диагностики боли у пациента в критическом состоянии

CPT – пороги холодовой боли

CrossLaps – С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена 1 типа

D – фрактальная размерность

Dc – Корреляционная размерность

DN4 (Douleur neuropathique en 4) – опросник нейропатической боли

DNIC – диффузный токсический ингибирующий контроль

EPIC – Европейская Федерация Международной Ассоциации по изучению боли

FGF23 – фактор роста фибробластов 23 типа

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

HPT – пороги тепловой боли

IASP (International Association for the Study of Pain) – Международная ассоциация по изучению боли

$K_2$  – корреляционная энтропия

K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) – инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – улучшение глобальных результатов лечения болезней почек

Klotho – Клото (трансмембранный белок)

LANSS – лидский опросник симптомов нейропатической боли

McGill – опросник боли

MNF – частота спектра

OC – остеокальцин

OPG – остеопротегерин

OPN – остеопонтин

P – фосфор

PainDETECT – опросник боли

PHS – парадоксальные тепловые ощущения

PICS (post-intensive care syndrome) – синдром последствий интенсивной терапии

PIEZO – пьезо-протеины

RANKL – лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа В

ROC-кривая – кривая ошибок

SAPS (Simplified Original Acute Physiology Score) – упрощенная оригинальная шкала оценки физиологических расстройств

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки органной дисфункции

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли -  $\alpha$

TRAP (Tetrazolium-Resistant Acid Phosphatase) – тартрат-резистентная кислая фосфатаза

TRP (Transient Receptor Potential) – переходный потенциал рецептора

WARD – иерархический кластерный анализ (метод WARD'a)

WDT – пороги обнаружения тепла

25(OH)Д – витамин Д



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропова, Е. С. Характеристики интегрированной электромиограммы у лиц, длительно подвергавшихся действию вибрации / Е. С. Антропова // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 5. – С. 134-139.
2. Ветчинникова, О. Н. Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии. / О. Н. Ветчинникова, Е. Ю. Полякова // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 352-361.
3. Выбор схемы терапии фантомной боли после хирургического лечения / А. А. Рязанкина, А. Е. Карелов, С. А. Розенгард, В. А. Глущенко // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 126-130.
4. Генов, П. Г. Лечение пациентов с хронической болью в России. Время перемен / П. Г. Генов, Ю. В. Вострецова // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 104-107.
5. Давыдова, В. Р. Современные подходы к профилактике синдрома последствий интенсивной терапии / В. Р. Давыдова, А. Ж. Баялиева, Р. Р. Нагимуллин // Жизнеобеспечение при критических состояниях: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2019. – С. 43-44.
6. Клинические рекомендации. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации / А. Г. Строков, К. Я. Гуревич, А. П. Ильин [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 92-111.
7. Махарин, О. А. Исследование влияния полиморфизма М-опиоидного рецептора на общую внутривенную анестезию / О. А. Махарин, Ю. С. Макляков, В. М. Женило // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С. 65-70.
8. Медведева, Л. А. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов Клиники боли Центра хирургии / Л.

А. Медведева, О. И. Загорулько, А. В. Гнездилов // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – № 3. – С. 36-43.

9. Мейгал, А. Ю. Влияние годового температурного цикла и острой холодовой иммерсии на нейромышечный статус человека / А. Ю. Мейгал, А. М. Потеемина, И. М. Шегельман // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 341-345.

10. Недашковский, Э. В. Использование визуально-аналоговой шкалы при оценке выраженности болевого синдрома после кесарева сечения в зависимости от метода обезболивания / Э. В. Недашковский, С. В. Седых, Е. И. Закурдаев // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 372-376.

11. Организация противоболевой помощи в Российской Федерации : методические материалы / А. В. Алексеев, Я. В. Алексеева, П. Я. Бранд [и др.] ; Рос. межрегион. обществ. организация «Общество по изучению боли». – Москва : Медиа Сфера, 2020. – 160 с.

12. Платонов, А. К. Высокочувствительный сенсор электрического сопротивления кожи человека / А. К. Платонов, Н. С. Сербенюк, О. В. Трифонов, В. С. Ярошевский. – Текст: электронный // Препринты ИПМ им. М. В. Келдыша. – 2012. – № 18. – 20 с. – URL: [https://keldysh.ru/papers/2012/prep2012\\_18.pdf](https://keldysh.ru/papers/2012/prep2012_18.pdf) (дата обращения: 15.12.2021)

13. Потапов, А. Л. Полиморфизм генов мю1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками / А. Л. Потапов, А. В. Бояркина // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 48-51.

14. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу / Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкин, О. С. Давыдов [и др.] // Боль. – 2008. – Т. 3, № 20. – С. 24-32.

15. Система организации противоболевой помощи в Российской Федерации / А. В. Алексеев, О. С. Давыдов, О. И. Загорулько [и др.] // Премия

города Москвы в области медицины : сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2020 году / под ред. А. И. Хрипуна. – Москва, 2021. – С. 13-14.

16. Терехов, В. А. Статус гидратации у больных на программном гемодиализе: методы оценки и коррекции : специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Терехов Виталий Анатольевич. – Москва, 2015. – 22 с.

17. У Фань. Комплексный подход к уменьшению боли в раннем послеоперационном периоде после протезирования коленного сустава : специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / У Фань. – Москва, 2020. – 20 с.

18. Хиновкер, В. В. Демографические характеристики пациентов центра лечения боли / В. В. Хиновкер, В. В. Юшкова, Д. А. Федоров // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 10-16.

19. Хусаинова, И. И. Современные подходы к лечению послеоперационной боли в онкогинекологии / И. И. Хусаинова, А. Ж. Баялиева, М. К. Браун // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 4. – С. 13-18.

20. Цибуляк, В. Н. Организационно-правовые и лечебно-диагностические аспекты ведения пациентов с хронической болью / В. Н. Цибуляк, О. И. Загоруйко, С. С. Картавенко // Лечащий врач. – 1999. – № 1. – С. 26-29.

21. Яхно, Н. Н. Вопросы организации альготерапевтических учреждений / Н. Н. Яхно, Л. А. Богачева // Неврологический журнал. – 1999. – № 5. – С. 48-50.

22. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease / P. C. Pham, K. Khaing, T. M. Sievers [et al.] // Clin Kidney J. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 688-697.

23. A classification of chronic pain for ICD-11 / R. D. Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // Pain. – 2015. – Vol. 156, № 6. – P. 1003–1007.

24. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice / D. Y. Liang, G. Liao, J. Wang [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 1054-1062.
25. A measure of perceived pain and tobacco smoking interrelations: pilot validation of the pain and smoking inventory / J. W. Ditre, E. L. Zale, B. W. Heckman, P. S. Hendricks // *Cogn Behav Ther*. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 339-351.
26. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps / P. Khajehdehi, M. Mojerlou, S. Behzadi, G. A. Rais-Jalali // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. – Vol. 16, № 7. – P. 1448-1451.
27. Abdullayev, R. Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain / R. Abdullayev, Ö. Uluda, B. Celik // *Braz J Anesthesiol*. – 2019. – Vol. 69, № 4. – P. 396-402.
28. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms / K. S. Hemington, Q. Wu, A. Kucyi [et al.] // *Brain Struct Funct*. – 2016. – Vol. 221, № 8. – P. 4203-4219.
29. Albu, S. Deficient conditioned pain modulation after spinal cord injury correlates with clinical spontaneous pain measures / S. Albu, J. Gómez-Soriano, G. Avila-Martin, J. Taylor // *Pain*. – 2015. – Vol. 156, № 2. – P. 260-272.
30. An epidemiological study of neuropathic pain symptoms in Canadian adults / E. V. D. Kerkhof, E. G. Mann, N. Torrance [et al.] // *Pain Res Manag*. – 2016, № 3. – P. 1-13.
31. Analgesic administration, pain intensity, and patient satisfaction in cardiac surgical patients / D. A. Meehan, M. E. McRae, D. A. Rourke [et al.] // *Am J Crit Care*. – 1995. – Vol. 4, № 6. – P. 435-442.
32. Analgesic prescription patterns among haemodialysis patients in the DOPPS: potential for underprescription / G. Bailie, N. Mason, J. Bragg-Gresham [et al.] // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 65, № 6. – P. 2419-2425.
33. Angus-Leppan, H. The function of large and small nerve fibers in renal failure / H. Angus-Leppan, D. Burke // *Muscle Nerve*. – 1992. – Vol. 15, № 3. – P. 288-294.

34. Anxiety disorders in adults treated by hemodialysis: a single-center study / D. Cukor, J. Coplan, C. Brown [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 128-36.
35. Anxiety, depression and post traumatic stress disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study / R. Hatch, D. Young, V. Barber [et al.] // *Crit Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 310
36. Arbour, C. Impact of the implementation of the critical-care pain observation tool (CPOT) on pain management and clinical outcomes in mechanically ventilated trauma intensive care unit patients: a pilot study / C. Arbour, C. Gélinas, C. Michaud // *J Trauma Nurs.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 52-60.
37. Assessing pain control in nonverbal critically ill adults / M. Odhner, D. Wegman, N. Freeland [et al.] // *Dimens Crit Care Nurs.* – 2003. – Vol. 22, № 6. – P. 260-267.
38. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioural pain scale / J. Payen, O. Bru, J. L. Bosson [et al.] // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 12. – P. 2258-2263.
39. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? / N. Attal, D. Bouhassira, R. Baron [et al.] // *Eur J Pain.* – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 441-443.
40. Assessment of conditioned pain modulation in healthy participants and patients with chronic pain: manifestations and implications for pain progression. / K. K. Petersen, M. E. McPhee, M. S. Hoegh, T. Graven-Nielsen // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 99-106.
41. Assessment of fatigue in End-Stage Renal Disease patients undergoing haemodialysis: prevalence and associated factors / S. Zyga, V. Alikari, A. Sachlas [et al.] // *Medical Archives.* – 2015. – Vol. 69, № 6. – P. 376-380.
42. Associations of Small Fiber Neuropathy with Geriatric Nutritional Risk Index and Arterial Stiffness in Hemodialysis / M. C. Kuo, J. C. Huang, P. Y. Wu P. [et al.] // *Dis Markers.* – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 1-8.

43. Bana, D. S. Headache during hemodialysis / D. S. Bana, A. U. Yap, J. R. Graham // Headache. – 1972. – Vol. 12, № 1. – P. 1-14.
44. Barakzoy, A. S. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease / A. S. Barakzoy, A. H. Moss // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 3198-3203.
45. Baron, R. Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation / R. Baron, A.H. Dickenson // Pain. – 2014. – Vol. 155, № 11. – P. 2215-2217.
46. Baron, R. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach / R. Baron, M. Forster, A. Binder // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11, № 11. – P. 999-1005.
47. Bartley, E. J. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings / E. J. Bartley, R. B. Fillingim // Br J Anaesth. – 2013. – Vol. 111, № 1. – P. 52-8.
48. Battle, C. E. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors / C. E. Battle, S. Lovett, H. Hutchings // Crit Care. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 101.
49. Baumgaertel, M. W. Neurological complications of acute and chronic renal disease / M. W. Baumgaertel, M. Kraemer, P. Berlit // Handb Clin Neurol. – 2014. – Vol. 119. – P. 383-393.
50. Beck, G. R. Phosphate is a specific signal for induction of osteopontin gene expression / G. R. Beck Jr., B. Zerler, E. Moran // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2000. – Vol. 97, № 15. – P. 8352-8357.
51. Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain // L. Rose, L. Haslam, C. Dale [et al.] // Am J Crit Care. – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 246–255.
52. Bilbey, D. L. J. Muscle cramps and magnesium deficiency: case reports / D. L. J. Bilbey, V. M. Prabhakaran // Can Fam Physician. – 1996. – Vol. 42. – P. 1348-1351.

53. Bonica J. J. The management of pain / J. J. Bonica // J Mich State Med Soc. – 1953. – Vol. 52, № 3. – P. 284-290.
54. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain / D. Ranoux, N. Attal, F. Morain, D. Bouhassira // Ann Neurol. – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 274-283.
55. Bouhassira, D. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer // D. Bouhassira, E. Luporsi, I. Krakowski // Pain. – 2017. – Vol. 158, № 6. – P. 1118–1125.
56. Brekke, M. Severity of musculoskeletal pain: relationship to socioeconomic inequality / M. Brekke, P. Hjortdahl, T. Kvien // Soc Sci Med. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 221-228.
57. Brief pain inventory: a proposal to extend its clinical application / F. S. S. Bonafe, L. A. de Campos, J. Maroco, J. Campos // Eur J Pain. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 565-576.
58. Bruce, J. Chronic post surgical pain / J. Bruce, J. Quinlan // Rev Pain. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 23-29.
59. Calcimimetic restores diabetic peripheral neuropathy by ameliorating apoptosis and improving autophagy / Y. C. Chung, J. H. Lim, H. M. Oh [et al.] // Cell Death Dis. – 2018. – Vol. 9, № 12. – P. 1163.
60. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D: major determinants of chronic pain in hemodialysis patients / E. Golan, I. Haggiag, P. Os, J. Bernheim / Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4, № 8. – P. 1374-138.
61. Camargo, C. R. Uremic neuropathy: an overview of the current literature / C. R. Camargo, J. H. M. Schoueri, B. D. C. A. Alves // Rev Assoc Med Bras. – 2019. – Vol. 65, № 2. – P. 281-286.
62. Campos-Obando, N. Serum phosphate is associated with fracture risk: the Rotterdam Study and MrOS / N. Campos-Obando, W. N. H. Koek, E. R Hooker // J Bone Miner Res. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 1182-1193.
63. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK

Biobank data on musculoskeletal pain / G. Macfarlane, M. Beasley, B. Smith [et al.] // Br J Pain. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 203-212.

64. Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? / K. Groen, I. W. Fischer, A. E. Olesen [et al.] // Eur J Pain. – 2013. – Vol. 17, № 9. – P. 1267-1280.

65. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain : clinical summary for family physicians. Part 2: special populations / M. Kahan, L. Wilson, A. Mailis-Gagnon, A. Srivastava // Can Fam Physician. – 2011. – Vol. 57, № 11. – P. 1269-1276, 1419-1428.

66. Canzanello, V. J. Hemodialysis-associated muscle cramps / V. J. Canzanello, J. M. Burkart // Semin Dial. – 1992. – № 5. – P. 299-304.

67. Catechol O-methyltransferase haplotype predicts immediate musculoskeletal neck pain and psychological symptoms after motor vehicle collision // S. A. McLean, L. Diatchenko, Y. M. Lee [et al.] // J. Pain. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 101-107.

68. Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition reduces spinal nociceptive activity / L. M. Jacobsen, G. S. Eriksen, L. M. Pedersen, J. Gjerstad. – DOI 10.1016/j.neulet.2010.02.049 // Neurosci Lett. – 2010. – Vol. 473, № 3. – P. 212-215.

69. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia / G. Vargas-Alarcón, J. M. Frago, D. Cruz-Robles [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 110.

70. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptors / A. G. Nackley, K. S. Tan, K. Fecho [et al.] // Pain. – 2007. – Vol. 128, № 3. – P. 199-208.

71. Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response / M. Jabbi, I. P. Kema, G. van der Pompe [et al.] // Psychiatr Genet. – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 183-193.

72. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain / K. Candiotti, Zh. Yang, D. Buric, K. Arheart // Anesth Analg. – 2014. – Vol. 119, № 5. – P. 1194-1200.



73. Cescon, C. Short term bed-rest reduces conduction velocity of individual motor units in leg muscles / C. Cescon, M. Gazzoni // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 860-867.
74. Changes in health-related quality of life after discharge from an intensive care unit: a systematic review / A. M. J. Gerth, R. A. Hatch, J. D. Young, P. J. Watkinson // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 100-108.
75. Changing practice to improve pain control for renal patients / E. M. Salisbury, D. S. Game, I. Al-Shakarchi [et al.] // *Postgrad Med J.* – 2009. – Vol. 85, № 999. – P. 30-33.
76. Characterization of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study / R. Elliot, S. McKinley, P. Cistulli [et al.] // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 46.
77. Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database / J. Malon, P. Shah, W. Y. Koh [et al.] // *BMC Public Health.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 810.
78. Chen, J. F. Continuous treatment with the D2 dopamine receptor agonist quinpirole decreases D2 dopamine receptors, D2 dopamine receptor messenger RNA and proenkephalin messenger RNA, and increases mu opioid receptors in mouse striatum / J. F. Chen, V. J. Aloyo, B. Weiss // *Neuroscience.* – 1993. – Vol. 54, № 3. – P. 669-80.
79. Chen, J. Pain and Stress Detection Using Wearable Sensors and Devices-A Review / J. Chen, M. Abbod, J. S. Shieh // *Sensors (Basel).* – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 1030.
80. Cheng J. The HHS Pain Management Best Practice Agency Task Force Report Calls for Patient-Centered and Individualized Care / J. Cheng, M. Rutherford, V. M. Singh // *Pain Med.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1-3.
81. Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life / P. Baumbach, T. Götz, A. Günther [et al.] // *Eur J Pain.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 402-413.

82. Chronic pain 1 year after foot surgery: epidemiology and associated factors / F. Remérand, H. B. Godfroid, J. Brilhault [et al.] // *Orthop Traumatol Surg Res.* – 2014. – Vol. 100, № 7. – P. 767-773.
83. Chronic pain and analgesic use in CKD: implications for patient safety / J. Wu, J. Ginsberg, M. Zhan [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 435-442.
84. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) / R. D. Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // *Pain.* – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 19-27.
85. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review / H. I. Kemp, H. Laycock, A. Costello, S. J. Brett // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, № 2. – P. 372-384.
86. Chronic persistent surgical pain is strongly associated with COMT alleles in patients undergoing cardiac surgery with median sternotomy / G. Dharaniprasad, A. Samantaray, L. Srikanth [et al.] // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 68, № 10. – P. 1101-1112.
87. Chronic postsurgical pain in Europe An observational study / D. Fletcher, U. M. Stamer, E. Pogatzki-Zahn [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32, № 10. – P. 725-734.
88. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: inter-relationships and controversies / A. B. Reiss, N. Miyawaki, J. Moon [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 278. – P. 49-59.
89. Clinical and electrophysiologic findings in dialysis patients / H. E. Tilki, T. Akpolat, M. Coskun, E. Stålberg // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 500-508.
90. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481.
91. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr, G.L. Fraser, K. Puntillo [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 263-306.

92. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU / J. W. Devlin, Y. Skrobik, C. Gélinas [et al.] // *Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 825-873.
93. Colbenson, G.A. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management / G. A. Colbenson, A. Johnson, M. E. Wilson // *Breathe (Sheff).* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 98-101.
94. Cold hyperalgesia as a prognostic factor in whiplash associated disorders: a systematic review / R. Goldsmith, C. Wright, S. F. Bell [et al.] // *Man Ther.* – 2012. – Vol. 17. – P. 402-410.
95. Collett, B. J. The current state of pain management / B. J. Collett // *Hosp Med.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 70-71.
96. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects / Y. Kolesnikov, B. Gabovits, A. Levin [et al.] // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 2. – P. 448-53.
97. Comparison of Two Pain Scales: Behavioral Pain Scale and Critical-care Pain Observation Tool During Invasive and Noninvasive Procedures in Intensive Care Unit-admitted Patients / S. Gomarverdi, L. Sedighie, M. Seifrabiei [et al.] // *Iranian journal of nursing and midwifery research.* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 151-155.
98. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population / P. Armero, C. Muriel, J. Santos [et al.] // *Eur J Pain.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 229-232.
99. COMT Genotype and Efficacy of Propranolol for TMD / G. D. Slade, R. B. Fillingim, R. Ohrbach [et al.] // *Dent Res.* – 2021. – Vol. 100, № 2. – P. 163-170.
100. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor / J. K. Zubieta, M. M. Heitzeg, Y. R. Smith [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 1240-1243.

101. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy / D. Yarnitsky, M. Granot, H. Nahman-Averbuch [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153, № 6. – P. 1193-1198.
102. Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study // O. J. Bienvenu, E. Colantuoni, P. A. Mendez-Tellez [et al.] // *Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 642-653.
103. Cornelius, M. CPM and treatment response in patients with knee osteoarthritis / M. Cornelius, R.R. Edwards // *Pain*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 96.
104. Cramps during Hemodialysis : Are They Always Innocent? / P. Dousdampanis, K. Trigka, I. Ntouvas [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 985-988.
105. *Critical Care Secrets* / P. Parsons, J. Wiener-Kronish, L. Berra, R. Stapleton. – 6 th edition. – [Philadelphia] : Elsevier, 2018. – 704 p.
106. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study / J.-F. Payen, G. Chanques, J. Mantz [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 4. – P. 687-695.
107. Davison, S. N. Chronic pain in end-stage renal disease / S.N. Davison // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 326-334.
108. Davison, S. N. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients / S. N. Davison, G. S. Jhangri // *J Pain Symptom Manage*. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 477-485.
109. Davison, S. N. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients / S. N. Davison, G. S. Jhangri, J. A. Johnson // *Nephrol Dial Transplant*. – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 3189-3195.
110. Davison, S. N. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management / S. N. Davison // *Am J Kidney Dis*. – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1239-1247.

111. Davison, S. N. The impact of chronic pain on depression, sleep, and the desire to withdraw from dialysis in hemodialysis patients / S. N. Davison, G. S. Jhangri // *J Pain Symptom Manage.* – 2005. – Vol. 30, № 5. – P. 465-473.
112. Dean, M. Opioids in renal failure and dialysis patients / M. Dean // *J Pain Symptom Manage.* – 2004. – Vol. 28, № 5. – P. 497-504.
113. Defining risk factors associated with difficult peripheral venous Cannulation: a systematic review and meta-analysis / M. A. Rodríguez- M. A. Rodríguez-Calero, I. Blanco-Mavillard, J. M. Morales-Asencio [et al] // *Heart Lung.* – 2020. – Vol. 49, № 3. – PP. 273-286.
114. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study / K. A. Puntillo, A. Max, J. F. Timsit [et al.]. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 1. – P. 39-47.
115. Development and validation of a questionnaire for quantitative assessment of perceived discomforts in critically ill patients / P. Kalfon, O. Mimoz, P. Auquier [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 10. – P. 1751-1758.
116. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the Dialysis Symptom Index / S. D. Weisbord, L. F. Fried L., R. M. Arnold [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 226-240.
117. Devor, M. How Do Pain Genes Affect Pain Experience / M. Devor // *Pain Genetics : Basic to Translational Science* / edited by I. Belfer, L. Diatchenko. – [Molden] : John Wiley & Sons Inc, 2014. – P. 1-14.
118. Dialysis-related beta 2 microglobulin-amyloid arthropathy. Improvement of clinical symptoms after a switch of dialysis membranes / P. Hardouin, R. M. Flipo, P. Foissac-Gegoux [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 1988. – Vol. 7, № 1. – P. 41-45.
119. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients / M. Noordzij, E.W. Boeschoten, W. J. Bos [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 10. – P. 2944-2949.
120. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival / S. E., Sephton, E. Lush, E. A Dedert [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2013. – Vol. 30. – P. 163-170.

121. Domenichiello, A. F. The silent epidemic of chronic pain in older adults / A. F. Domenichiello, C. E. Ramsden // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2019. – Vol. 93 – P. 284-290.
122. Dominick, C. Unpacking the burden: understanding the relationships between chronic pain and co-morbidity in the general population / C. Dominick, F. Blyth, M. Nicholas // *Pain*. – 2012. – Vol. 153, № 2. – P. 292-304.
123. Dworkin, R. H. Interpreting patient treatment response in analgesic clinical trials: implications for genotyping, phenotyping, and personalized pain treatment / R. H. Dworkin, M. P. McDermott, J. T Farrar // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 3. – P. 457-460.
124. Eachempati, S. R. Factors influencing the development of decubitus ulcers in critically ill surgical patients / S. R Eachempati, L. J. Hydo, P. S. Barie // *Crit Care Med*. – 2001. – Vol. 29, № 9. – P. 1678-1682.
125. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis / A. Tennila, T. Salmi, V. Pettila [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2000. – Vol. 26, № 9. – P. 1360-1363.
126. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study / I. E. Tchivileva, P. F. Lim, S. B. Smith [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 239-248.
127. Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer / O. Kambur, M. A. Kaunisto, E. Tikkanen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 119, № 6. – P. 1422-33.
128. Effect of linear and stepwise sodium and ultra filtration profiles on intradialytic hypotension and muscle cramps in renal disease patients / M. Ghafourifard, M. Rafieian, N. Shahgholian, M. Mortazavi // *J Shahrekord Univ Med sci*. – 2010. – Vol. 12. – P. 22-28.
129. Effect of Time on Human Muscle Outcomes During Simulated Microgravity Exposure Without Countermeasures-Systematic Review / A. Winnard, J. Scott, N. Waters [et al.] // *Front Physiol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1046-1052.

130. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study / R. Baron, E. Martin-Mola, M. Muller [et al.] // *Pain Pract.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 455-70.

131. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study / I. Steigerwald, M. Muller, A. Davies [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2012. – Vol. 28, № 6. – P. 911-936.

132. Effectiveness and Tolerability of a Moderate Dose of Tapentadol Prolonged Release for Managing Severe, Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: An Open-label Continuation Arm of a Randomized Phase 3b Study / R. Baron, U. Kern, M. Muller [et al.] // *Pain Pract.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 71-86.

133. Effects of COMT G472A genetic polymorphism on postoperative analgesia with fentanyl / J. Deng, X. Z. Wu, M. Li [et al.] // *Chinese J Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 31, № 9. – P. 1039-1041.

134. Effects of hemodiafiltration and high flux hemodialysis on nerve excitability in end-stage kidney disease / R. Arnold, B. A. Pussell, T. J. Pianta [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 12-16.

135. Egli, M. Alcohol dependence as a chronic pain disorder / M. Egli, G. F. Koob, S. Edwards // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2012. – Vol. 36, № 10. – P. 2179-2192.

136. Ely, E. W. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families / E. W. Ely // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 321-330.

137. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett, S.W. Mercer, M. Norbury [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9836. – P. 37-43.

138. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain : Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical

pain ratings / S. George, M.R. Wallace, T.W. Wright [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 136, № 1/2. – P. 53-61.

139. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain : OPRM1 and COMT gene / C. C. Reyes-Gibby, S. Shete, T. Rakvag [et al.] // *Pain*. – 2007. – Vol. 130, № 1/2. – P. 25-30.

140. Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: a pilot study / C. Gélinas, Y. Tousignant-Laflamme, A. Tanguay, P. Bourgault // *Intensive Crit Care Nurs*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 46-52.

141. Expression changes in arrestin  $\beta 1$  and genetic variation in catechol-O-methyltransferase are biomarkers for the response to morphine treatment in cancer patients / H. Matsuoka, T. Arao, C. Makimura [et al.] // *Oncol Rep*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1393–1399.

142. Factual memories of ICU: recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission – a multicentre cohort study / B. L. Roberts, C. M. Rickard, D. Rajbhandari, P. Reynolds // *J Clin Nurs*. – 2007. – Vol. 16, № 9. – P. 1669-1677.

143. Ferreira Kdos, S. Epidemiology of chronic pain in the office of a pain specialist neurologist / S. Ferreira Kdos, J. Speciali // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2015. – Vol. 73, № 7. – P. 582-585.

144. Figueiredo, A. E. Viegas Research into pain perception with arteriovenous fistula (avf) cannulation stula (AVF) cannulation / A. E. Figueiredo // *J Ren Care*. – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 169-172.

145. FINESSE Steering Committee. Effect of Hemodiafiltration on the Progression of Neuropathy with Kidney Failure: A Randomized Controlled Trial / A. Kang, R. Arnold, M. Gallagher [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. 1365-1375.

146. Fleishman, T. T. Pain in Maintenance Hemodialysis Patients : A Multicenter Study / T. T. Fleishman, J. Dreiherr, P. Shvartzman // *J Pain Symptom Manage*. – 2018. – Vol. 56, № 2. – P. 178-184.



147. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis / C. Gamondi, N. Galli, C. Schönholzer [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2013. – Vol. 143. – P. 1-13.

148. Frequency of Polyneuropathy in Patients on Long Term Peritoneal Dialysis Treatment / T. Basturk, Y. Koc, A. O. Kayalar [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 37-40.

149. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT) : Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain / J. Chen, B. Lipska, N. Halim [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2004. – Vol. 75, № 5. – P. 807-821.

150. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, № 10100. – P. 1211-1259.

151. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition // L. Diatchenko, G. D. Slade G, A. G. Nackley [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 135-143.

152. Genetic Contribution of Catechol-O-methyltransferase Polymorphism in Patients with Migraine without Aura / J. W. Park, K. S. Lee, J. S. Kim [et al.] // *J Clin Neurol.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 24-30.

153. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans / H. Kim, H. Lee, J. Rowan [et al.] // *Mol Pain.* – 2006. – Vol. 2, № 24. – P. 1-9.

154. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans / H. Kim, D. P. Mittal, M. J. Iadarola [et al.] // *J Med Genet.* – 2006. – Vol. 43. – E 40.

155. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with

central side effects / J. R. Ross, J. Riley, A. B. Taegetmeyer [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, № 6. – P. 1390-1403.

156. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain / T. T. Rakvåg, J. R. Ross, H. Sato [et al.]. – DOI 10.1186/1744-8069-4-64 // *Mol Pain*. – 2008. – Vol. 4. – P. 64.

157. German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and NEUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles / R. Baron, C. Maier, N. Attal [et al.] // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 2. – P. 261-272.

158. Glajchen M. Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice / M. Glajchen // *J Am Board Fam Pract*. – 2001. – Vol. 14, № 3. – P. 211-218.

159. Gobina, I. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: evidence from 42 countries and regions / I. Gobina, J. Villberg, R. Välimaa // *Eur J Pain*. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 316-326.

160. Goe, C. A. Evaluation of a Critical-Care Pain Observation Tool Quality Initiative / C. A. Goe // *DNP Projects*. – 2018. – № 184. – 30 p.

161. Goldstein, D. A. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity / D. A. Goldstein, L. A. Chui, S. G. Massry // *Clin Invest*. – 1978. – Vol. 62, № 1. – P. 88-93.

162. Grundy L. Visceral Pain / L. Grundy, A. Erickson, S. M. Brierley // *Annu Rev Physiol*. – 2019. – Vol. 81. – P. 261-284.

163. Gustafson, O. The incidence of shoulder dysfunction in intensive care survivors / O. Gustafson // *Intensive Care Med*. – 2012. – Vol. 38. – P. 91.

164. Haemodialysis and Cerebral Oedema / R. J Walters, N. C., W. R Crum, D. Taube, D. J Thomas // *Nephron*. – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 143-147.

165. Hartung, J. E.  $\beta$ 2- and  $\beta$ 3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines / J. E. Hartung, B. P. Ciszek, A. G. Nackley // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 7. – P. 1346-1355.

166. Harvey, M. A. Post-intensive care syndrome : right care, right now...and later / M. A. Harvey, J. E. Davidson // Crit Care Med. – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 381-385.
167. Headache associated with dialysis: the Intonation Headache Society criteria revisited / A. Antoniazzi, M. Bigal, C. Bordini, J. Speciali // Cephalagia. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 146-149.
168. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 1-211.
169. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 9-160.
170. Health-related quality of life scores after intensive care are almost equal to those of the normal population: a multicenter observational study / L. Orwelius, M. Fredrikson, M. Kristenson [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 17, № 5. – R 236.
171. Hearn, J. Development and validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale. Palliative Care Core Audit Project Advisory Group / J. Hearn, I. J. Higginson // Qual Health Care. – 1999. – Vol. 8, № 4. – P. 219-227.
172. Hemodialysis-related headache / B. Göksan, F. Karaali-Savrun, S. Ertan, M. Savrun // Cephalagia. – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 284-287.
173. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study / T. A. Norbury, A. J. MacGregor, J. Urwin [et al.] // Brain. – 2007. – Vol. 130. – P. 3041-3049.
174. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain / Q. Aziz, M. A. Giamberardino, A. Barke [et al.] // Pain. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 69-76.
175. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain / M. I. Bennett, S. Kaasa, A. Barke [et al.] // Pain. – 2019 – Vol. 160, № 1. – P. 38-44.

176. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain / R. Benoliel, P. Svensson, S. Evers [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 60-68.

177. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain / M. Nicholas, J. W. S. Vlaeyen, W. Rief [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 28-37.

178. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11 : chronic secondary musculoskeletal pain / S. Perrot, M. Cohen, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 77-82.

179. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain / S. A. Schug, P. Lavand'homme, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 45-52.

180. Imani, E. Assessing Effect of vitamin B1 on side effects on primary Dysmenorrhea / E. Imani, A. Imani // *Hormozgan Med J*. – 2008. – Vol. 9. – P. 1-10.

181. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. F. Jensen, T. Thomsen, D. Overgaard [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 763-75.

182. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis: related complications / E. Molaie, S. Ghari, M. Moujerloo [et al.] // *J Guilan Univ Med Sci*. – 2012. – Vol. 9. – P. 11-19.

183. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit / G. Chanques, S. Jaber, E. Barbotte [et al.] // *Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1691-1699.

184. Impact of the COMT Val (108/158) Met polymorphism on the mu-opioid receptor system in the human brain: Mu-opioid receptor, metenkephalin and beta-endorphin expression / M. C. Kowarik, J. Einhauser, B. Jochim [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2012. – Vol. 506, № 2. – P. 214-219.

185. Implementation of the Critical-Care Pain Observation Tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults : a before and after study / C. Gélinas, C. Arbour, C. Michaud [et al.] // *Int J Nurs Stud.* – 2011. – Vol. 48, № 12. – P. 1495-1504.

186. Implementation of the veterans' health administration national pain management strategy / R. D. Kerns, E. J. Philip, A. W. Lee., P. H. Rosenberger // *Transl Behav Med.* – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 635-643.

187. Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery / L. van Gulik, S. J. Ahlers, Z. Brkic [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27, № 10. – P. 900-905.

188. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference / D. M. Needham, J. Davidson, H. Cohen [et al.] // *Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 502-509.

189. Improving symptom management in hemodialysis patients : identifying barriers and future directions / R. Feldman, N. Berman, M.C. Reid [et al.] // *Palliat Med.* – 2013. – Vol. 16, № 12. – P. 1528-1533.

190. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val (158) met polymorphism / K. B. Jensen, T. B. Lonsdorf, M. Schalling [et al.] // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 6016.

191. Influence of bevel position of the needle on puncture pain in haemodialysis / R. Crespo, M. F. Rivero, M. D. Contreras, C. Guisado // *EDTNA ERCA J.* – 1994. – Vol. 20, № 4. – P. 21-23.

192. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study / C. Aragón-Benedí, P. Oliver-Forniés, F. Galluccio [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 1-15.

193. Johnson, R. Postherpetic neuralgia in the elderly / R. Johnson, J. McElhaney // *Int J Clin Pract.* – 2009. – Vol. 63, № 9. – P. 1386–1391.

194. Kambur, O. Catechol-O-methyltransferase and pain / O. Kambur, P. T. Männistö // *Int Rev Neurobiol.* – 2010. – Vol. 95. – P. 227-279.

195. Kehlet, H. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention / H. Kehlet, T. S. Jensen, C. J. Woolf // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9522. – P. 1618-1625.
196. Kelber, J. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high efficiency dialysis // J. Kelber, E. Slatopolsky, J. A. Delmez // *Am J Kidney Dis*. – 1994. – Vol. 24, № 3. – P. 453-460.
197. Kemp, H. I. Pain Assessment in INTensive Care (PAINT): an observational study of physician-documented pain assessment in 45 intensive care units in the United Kingdom / H. I. Kemp, C. Bantel, F. Gordon // *Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 72, № 6. – P. 737-748.
198. Kimmel, P. L. Quality of life in patients with chronic kidney disease: Focus on end-stage renal disease treated with Hemodialysis / P. L. Kimmel, S. S. Patel // *Semin Nephrol*. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 68-79.
199. Korošec Jagodič, H. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma / H. Korošec Jagodič, K. Jagodič, M. Podbregar // *Crit Care*. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 134.
200. Krishnan, A. V. Neurological complications of chronic kidney disease / A. V. Krishnan, M. C. Kiernan // *Nat Rev Neurol*. – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. 542-551.
201. LaBuzetta, J. N. Review : Post-Intensive Care Syndrome: Unique Challenges in the Neurointensive / J. N. LaBuzetta, J. Rosand, A. M. Vranceanu // *Neurocrit Care*. – 2019. – Vol. 31, № 3. – P.534-545.
202. Latronico, N. Neuromuscular sequelae of critical illness / N. Latronico, I. Shehu, E. Seghelini // *Curr Opin in Crit Care*. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 381-390.
203. Li Xu. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. / Xu Li, Z. Yuguan, H. Yuguang // *Adv Exp Med Biol*. – 2016. – Vol. 904. – P. 117-29.
204. Lindblom, U. Thermal sensitivity in uremic neuropathy / U. Lindblom, R. Tegnér // *Acta Neurol Scand*. – 1985. – Vol. 71, № 4. – P. 290-294.
205. Long-term consequences of pain, anxiety and agitation for critically ill older patients after an intensive care unit stay / M-M. Jeitziner, J. P. Hamers, R. Bürgin [et al.] // *J Clin Nurs*. – 2015. – Vol. 24, № 17-18. – P. 2419-2428.

206. Long-term quality of life after surgical intensive care admission / T. K. Timmers, M. H. Verhofstad, K. H. Moons [et al.] // *Arch Surg.* – 2011. – Vol. 17. – P. 412-418.
207. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy / S. Koch, T. Wollersheim, J. Bierbrauer [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2014. – Vol. 50, № 3. – P. 431-436.
208. Macfarlane, G. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis / G. Macfarlane, M. Barnish, G. Jones // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 11. – P. 1815-1822.
209. Macrae, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 years on / W. A. Macrae // *Br J Anaesth.* – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 77-86.
210. Magnesium and Muscle Cramps in End Stage Renal Disease Patients on Chronic Hemodialysis / P. G. Lynch, M. Abate, H. Suh, N. K. Wadhwa // *Hindawi Publishing Corporation. Advances in Nephrology.* – Vol. 2014. – P. 1-6.
211. Mallinson, J. E. Mechanisms responsible for disuse muscle atrophy: potential role of protein provision and exercise as countermeasures / J. E. Mallinson, A. J. Murton // *Nutrition.* – 2013. – Vol. 29, № 1. – P. 22-28.
212. Maly, A. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain / A. Maly, A. H. Vallerand // *Pain Manag Nurs.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 14-22.
213. Mannisto, P. T. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors / P. T. Mannisto, S. Kaakkola // *Pharmacol Rev.* – 1999. – Vol. 51, № 4. – P. 593-628.
214. Masters, S. Back pain : The Australian experience / S. Masters // *Aust Fam Physician.* – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 389.
215. Masters, S. Interdisciplinary spinal pain clinics in primary care: Outcomes from one service / S. Masters, L. Hogarth // *Aust J Gen Pract.* – 2019. – Vol. 48, № 5. – P. 308-313.
216. Max, M. B. Towards physiologically based treatment of patients with neuropathic pain / M. B. Max // *Pain.* – 1990. – Vol. 42, № 2. – P. 131-137.

217. Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: a prospective observational study / C. Broucqsault-Dédrie, J. De Jonckheere, M. Jeanne, S. Nseir // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – E 0147720.
218. Mechanism of Cancer Pain / B. Schmidt, D. Hamamoto, D. Simone, G. Wilcox // *Mol Interv*. – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 164-178.
219. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis // H. J. Manley, C. A. Cannella, G. R. Bailie, W. L. St Peter // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 669-80.
220. Meleti, Z. Inorganic phosphate induces apoptosis of osteoblast-like cells in culture / Z. Meleti, I. Shapiro, C. Adams // *Bone*. – 2000. – Vol. 27, № 3. – P. 359-366.
221. Meloto, C. B. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research / C. B. Meloto, R. Benavides, R. N. Lichtenwalter // *Pain*. – 2018. – Vol. 159, № 4. – P. 749-776.
222. Miller, G. E. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model / G. E. Miller, S. Cohen, A. K. Ritchey // *Health Psychol*. – 2002. – Vol. 21, № 6. – P. 531-541.
223. Mills S. E. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies / S. E. Mills, K. P. Nicolson, B. H. Smith // *Br J Anaesth*. – 2019. – Vol. 123, № 2. – P. 273-283.
224. Ministère de la santé de la famille et des personnes handicapées. Guide pour la mise en place d'un programme de lutte contre la douleur dans les établissements de santé. – Paris : MSFPH (in French), 2002. – P. 40.
225. Mordarski, S. Efficacy and safety of buprenorphine in patients receiving haemodialysis / Mordarski S. // *Appl Ther Res*. – 2009. – Vol. 7, № 2. P. 46-51.
226. Mozar, A. N. High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells / A. N. Mozar, A. Haren, M. Chasseraud // *J Cell Physiol*. – 2008. – Vol. 215, № 1. – P. 47-54.
227. Murtagh, F. E. The prevalence of symptoms in end stage renal disease: a systematic review / F. E. Murtagh, J. Addington-Hall, I. J. Higginson // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 82-99.



228. Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors / V. D. Dinglas, L. Aronson Friedman, E. Colantuoni [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 446-453.

229. Musculoskeletal disorders in hemodialysis patients : different disease clustering according to age and dialysis vintage / S. Hage, V. Hage, N. el-Khoury [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 533-539.

230. Musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease Article in English, Spanish / F. Caravaca, B. Gonzales, M. Á. Bayo, E. Luna // *Nefrologia.* – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 433-440.

231. Nackley, A. G. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure / A. G. Nackley, S. A. Shabalina, I. E. Tchivileva [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 314. – P. 1930-1933.

232. Nanna, B. F. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / B. F Nanna, A. Nadine, H. Simon // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 162-173.

233. NECOSAD Study Group : disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients / M. Noordzij, E. W. Boeschoten, W. J. Bos [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 10 – P. 2944-2949.

234. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment / M. Haanpaa, N. Attal, M. Backonja [et al.] // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 14-27.

235. Neurological complications in chronic kidney disease / R. Arnold, T. Issar, A.V. Krishnan, B. A. Pussell // *JRSM Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 5. – P. 1-13.

236. Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome / M. J. Angel, V. Bril, P. Shannon [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 427-432.

237. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences / S. K. Momi, S. M. Fabiane, G. Lachance [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol. 156, № 10. – P. 2100-2106.

238. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies / O. van Hecke, S.K. Austin, R.A. Khan [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 4. – P. 654-662.
239. Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure / S. Laaksonen, K. Metsärinne, L. M. Voipio-Pulkki, B. Falck // *Muscle Nerve*. – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 884-890.
240. Nieminen, H. Evidence of deterministic chaos in the myoelectric signal / H. Nieminen, E. P. Takala // *Electromyogr Clin Neurophysiol*. – 1996. – Vol. 36. – P. 49-58.
241. Objective Nociceptive Assessment in Ventilated ICU Patients: A Feasibility Study Using Pupillometry and the Nociceptive Flexion Reflex / D. Wildemeersch, J. Gios, P. G. Jorens, G. H. Hans // *J Vis Exp*. – 2018. – № 137. – P. 1-8.
242. Opioid Analgesics and Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients / J. H. Ishida, C. E. McCulloch, M. A. Steinman [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 746-753.
243. Opioid prescription, morbidity, and mortality in United States dialysis patients / P. L. Kimmel, C.W. Fwu, K. C. Abbott [et al.] // *Am Soc Nephrol*. – 2017. – Vol. 28, № 12. – P. 3658-3670.
244. Orhurhu, V. J. Prevalence of smoking in adults with chronic pain / V. J. Orhurhu, T. P. Pittelkow, W. M. Hooten // *Tob Induc Dis*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 17.
245. Packiasabapathy, S. Genetics of perioperative pain management / S. Packiasabapathy, N. Horn, S. Sadhasivam // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 749-755.
246. Pain and depression: a systematic review / W.W. IsHak, R.Y. Wen, L. Naghdechi [et al.] // *Harv Rev Psychiatry*. – 2018. – Vol. 26, № 6. – P. 352-363.
247. Pain as a threat to the social self: a motivational account / K. Karos, A. C. Williams, A. Meulders, J. W. S. Vlaeyen // *Pain*. – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 1690-1695.

248. Pain assessment in non-communicative adult palliative care patients / D. B. McGuire, K. S. Kaiser, M. E. Haisfield-Wolfe, F. Iyamu // *Nurs Clin North Am.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 397–431.

249. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post hoc analysis of the dolorea study / J.-F. Payen, J.-L. Bosson, G. Chanques [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111, № 6. – P. 1308-1316.

250. Pain in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review / P. R. Dos Santos, C. R. Mendonça, J. C. Hernandez [et al.] // *Pain Manag Nurs.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 605-615.

251. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients with Traumatic Brain Injury: Behavioral Pain Tools Versus Analgesia Nociception Index / A. Jendoubi, A. Abbes, S. Ghedira, M. Houissa // *Indian J Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 21, № 9. – P. 585-588.

252. Pain Modulation : From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain / J. Damien, L. Colloca, C. É. Bellei-Rodriguez, S. Marchand // *Int Rev Neurobiol.* – 2018. – Vol. 139. – P. 255-296.

253. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review // J. L. Marks, D. M. van der Heijde, A. N. Colebatch [et al.] // *J Rheumatol Suppl.* – 2012. – Vol. 90. – P. 81-84.

254. Pain resulting from arteriovenous fistulae: prevalence and impact / E. Aitken, A. McLellan, J. Glen [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2013. – Vol. 80, № 5. – P. 328-333.

255. Pain, sleep disturbance and survival in haemodialysis patients / T. J. Harris, R. Nazir, P. Khetpal [et al.] // *Nephrol Dial and Transpl.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 758-765.

256. Palmatier, M. A. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles / M. A. Palmatier, A. M. Kang, K. K. Kidd // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, № 4. – P. 557-567.

257. Parameters of Surface Electromyogram Suggest That Dry Immersion Relieves Motor Symptoms in Patients With Parkinsonism / G. G. Miroshnichenko, A. Y. Meigal, I. V. Saenko [et al.] // *Front Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – P. 667.
258. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations / R. R. Edwards, R. H. Dworkin, D. C. Turk [et al.] // *Pain.* – 2016. – Vol. 157, № 9. – P. 1851-1871.
259. Patient satisfaction and documentation of pain assessments and management after implementing the Adult Nonverbal Pain Scale / J. Topolovec-Vranic, S. Canzian, J. Innis [et al.] // *Am J Crit Care.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 345-354.
260. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit / A. J. Rotondi, L. Chelluri, C. Sirio [et al.] // *Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 746-752.
261. Perioperative C-reactive protein is associated with pain outcomes after major laparoscopic abdominal surgery: a retrospective analysis / H. R. Choi, I. A. Song, T. K. Oh, Y. T. Jeon // *J Pain Res.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1041-1051.
262. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness / S. N. Fletcher, D. D. Kennedy, I. R. Ghosh [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1012-1016.
263. Perspective of Pain Clinicians in Three Global Cities on Local Barriers to Providing Care for Chronic Noncancer Pain Patients / S. F. Lakha, P. Ballantyne, H. Badr [et al.] // *Pain Res Manag.* – 2019. – Vol. 2019, № 3. – P. 1-9.
264. Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers / J. Lötsch, M. Weiss, G. Ahne [et al.] // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 90, № 4. – P. 1026-1038.
265. Pharmacotherapeutic considerations for chronic pain in chronic kidney and end-stage renal disease / R. O. Mathew, J. J. Bettinger, E. L. Wegrzyn, J. Fudin // *Pain Res.* – 2016. – Vol. 9, № 12. – P. 1191-1195.
266. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. e4-e6.

267. Posttraumatic stress after treatment in an intensive care unit / K. K. Wu, V. W. Cho, F. L. Chow [et al.] // *East Asian Arch Psychiatry*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 39-44.
268. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / E. W. Young, J. M. Albert, S. Satayathum [et al.] // *Kidney Int*. – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 1179-1187.
269. Predictors of thirst in intensive care unit patients / N. A. Stotts, S. R. Arai, B. A. Cooper [et al.] // *J Pain Symptom Manage*. – 2015. – Vol. 49, № 3. – P. 530-538.
270. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock / P. Baumbach, T. Götz, A. Günther [et al.] // *Crit Care Med*. – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 1129-1137.
271. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study / M. Choiniere, J. Watt-Watson, J. C. Victo [et al.] // *CMAJ*. – 2014. – Vol. 186, № 7. – P. 213-223.
272. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies / A. Fayaz, P. Croft, R. Langford [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 1-13.
273. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: a systematic review and meta-analysis / C. Righy, R. G. Rosa, R. T. A. da Silva [et al.] // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 213.
274. Prevalence, Location, and Characteristics of Chronic Pain in Intensive Care Survivors / A. K. Langerud, T. Rustøen, C. Brunborg [et al.] // *Pain Manag Nurs*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 366-376.
275. Prevalence, severity and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients / S. D. Weisbord, L. F. Fried, R. M. Arnold [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 2487-2494.
276. Prié, D. Latest findings in phosphate homeostasis / D. Prié, P. U. Torres, G. Friedlander // *Kidney Int*. – 2009. – Vol. 75, № 9. – P. 882-889.

277. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – A systematic review / A. Hinrichs-Rocker, K. Schulz, I. Jarvinen [et al.] // *Eur J Pain*. – 2009. – Vol. 13, № 7. – P. 719-730.

278. Puntillo, K. A. Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence : two clinical conundra / K. A. Puntillo, R. Naidu // *Curr Opin Crit Care*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 506-512.

279. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study / B. H. Cuthbertson, S. Roughton, D. Jenkinson [et al.] // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 6.

280. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness / C. Granja, C. Dias, A. Costa-Pereira, A. Sarmento // *Crit Care*. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 91.

281. Quantifying cerebral contributions to pain beyond nociception / C. Woo, L. Schmidt, A. Krishnan [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14211.

282. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) : somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes / C. Maier, R. Baron, T. R. Tolle [et al.] // *Pain*. – 2010. – Vol. 150, № 3. – P. 439-450.

283. Quellhorns, E. A. Ultrafiltration and haemofiltration, practical applications // *Replacement of renal function by dialysis* / W. Drukker., F. M. Parsons, J. F. Maher. – 2nd edition. – Dordrecht, 1983. – P. 265-274.

284. Raasing, L. R. M. Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy / L. R. M. Raasing, O. J. M. Vogels, M. J Veltkamp // *Neuromuscul Dis*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 185-207.

285. Racial and socioeconomic disparities in disabling chronic pain: findings from the Health and Retirement Study / M. R. Janevic, S. J. McLaughlin, A. A. Heapy, C. Thacker, J. D. Piette // *Pain*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1459-1467.

286. Rapid improvement in pain management : The Veterans Health Administration and the Institute for Healthcare Improvement collaborative / C. S.

Cleeland, C. C. Reyes-Gibby, M. Schall [et al.] // Clin J Pain. – 2003. – Vol. 19, № 5. – P. 298-305.

287. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain : an overview and literature update / R. H. Dworkin, A. B. O'Connor, J. Audette [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2010. – Vol. 85. – P. 3-14.

288. Rehabilitation interventions for post-intensive care syndrome: a systematic review / J. Mehlhorn, A. Freytag, K. Schmidt [et al.] // Crit Care Med. – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1263-1271.

289. Renal provider recognition of symptoms in patients on maintenance hemodialysis / S. D. Weisbord, L. F. Fried, M. K. Mor [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 960-967.

290. Risk Factors for Difficult Peripheral Intravenous Cannulation. The PIVV2 Multicentre Case-Control Study / M. A. Rodriguez-Calero, J. E. de Pedro-Gomez, L. J. Molero-Ballester [et al.] // Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 799.

291. Rocco, M. V. Prevalence of missed treatments and early sign-offs in hemodialysis patients / M. V. Rocco, J. M. Burkart // J Am Soc Nephrol. – 1993. – Vol. 4, № 5. – P. 1178-1183.

292. Rollman, G. B. Sex differences in musculoskeletal pain / G. B. Rollman, S. Lautenbacher // Clin J Pain. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 20-24.

293. Schofield, P. The assessment of pain in older people: UK National Guidelines / P. Schofield // Age Ageing. – 2018. – Vol. 1, № 47. – P. i1-i22.

294. Segerstrom, S. C. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry / S. C. Segerstrom, G. E. Miller // Psychol Bull. – 2004. – Vol. 130, № 4. – P. 601-30.

295. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS / N. K. J. Adhikari, C. M. Tansey, M. P. McAndrews [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1484-1493.

296. Sensory neurons derived from diabetic rats have diminished internal Ca<sup>2+</sup> stores linked to impaired re-uptake by the endoplasmic reticulum / E. Zhrebetskaya, J. Schapansky, E. Akude [et al.] // ASN Neuro. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 1-9.

297. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs / R. Freeman, R. Baron, D. Bouhassira [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 2. – P. 367-376.
298. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury / J. Gierthmuhlen, C. Maier, R. Baron [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153, № 4. – P. 765-774.
299. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes / J. Vehof, H. M. Zavos, G. Lachance [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 8. – P. 1562-1568.
300. Shared Genetics of Temporomandibular Disorder Pain and Neck Pain: Results of a Twin Study / C. M. Visscher, M. J. Schouten, L. Ligthart [et al.] // *J Oral Facial Pain Headache*. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 107-112.
301. Shoulder impairment following critical illness / O. D. Gustafson, M. J. Rowland, P. J. Watkinson [et al.] // *Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 46, № 11. – P. 1769-1774.
302. Single-fiber electromyography, nerve conduction studies, and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons / J. Schwarz, J. Planck, J. Briegel, A. Straube // *Muscle Nerve*. – 1997. – Vol. 20, № 6. – P. 696-701.
303. Snijders Toepassingen van sensibiliteitsonderzoek met 'quantitative sensory testing' [Applications of 'quantitative sensory testing'] / W. R. Verberne, T. J. Snijders, K. S. Liem [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk*. – 2013. – Vol. 157, № 5. – P. 34-54.
304. Social risks for disabling pain in older people: a prospective study of individual and area characteristics / K. Jordan, E. Thomas, G. Peat [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 137, № 3. – P. 652-666.
305. Socio-economic differences in the prevalence of acute, chronic and disabling chronic pain among ageing employees / P. Saastamoinen, P. Leino-Arjas, M. Laaksonen, E. Lahelma // *Pain*. – 2005. – Vol. 114, № 3. – P. 364-371.
306. Somatosensory functions in survivors of critical illness / P. Baumbach, T. Gotz, A. Gunther [et al.] // *Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 45, № 6. – P. 567-574.



307. Sprague, S. M. Phosphate Balance and CKD-Mineral Bone Disease / S. M. Sprague, K. J. Martin, D. W. Coyne // *Kidney Int Rep.* – 2021. – Vol. 6, № 8. – P. 2049-2058.
308. Sprenger, C. Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation / C. Sprenger, U. Bingel, C. Buchel // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, № 2. – P. 428-439.
309. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease : evidence for a ‘futile cycle’ of elimination / N. G. Grubb, D. W. Rudy, D. C. Brater, S. D. Hall // *Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 494-500.
310. Stone, A. A. Obesity and pain are associated in the United States / A. A. Stone, J. E. Broderick // *Obesity.* – 2012. – Vol. 20, № 7. – P. 11491-11495.
311. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report / N. Cherny, C. Ripamonti, J. Pereira [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19, № 9. – P. 2542-2554.
312. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations / J. Vollert, C. Maier, N. Attal [et al.] // *Pain.* – 2017. – Vol. 158, № 8. – P. 1446-1455.
313. Surface EMG in Clinical Assessment and Neurorehabilitation: Barriers Limiting Its Use / I. Campanini, C. Disselhorst-Klug, W. Z. Rymer, R. Merletti // *Front Neurol.* – 2020. – № 11. – P. 934.
314. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda [et al.] // *Eur J Pain.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 287-333.
315. Symptom burden, quality of life, advance care planing and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients / S. D. Weisbord, S. S. Carmody, F. J. Bruns [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 7. – P. 1345-1352.
316. Systemic inflammation after critical illness : relationship with physical recovery and exploration of potential mechanisms / D. M. Griffith, S. Lewis, A. G.

Rossi [et al.] // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 9. – P. 820-829.

317. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy / M. Niesters, P. L. Proto, L. Aarts [et al.]. // *Br J Anaesth*. – 2014. – Vol. 113, № 1. – P. 148-156.

318. Teixeira, C. Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review // C. Teixeira, R. G. Rosa // *Rev Bras Ter Intensiva*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 98-111.

319. Thapa, P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management / P. Thapa, P. Euasobhon // *Korean J Pain*. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 155-173.

320. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone / X. Drouot, J. P. Nguyen, M. Peschanski, J. P. Lefaucheur // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, № 7. – P. 1660-1664.

321. The associations between OPRM 1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation / R.A. Henker, A. Lewis, F. Dai [et al.] // *Biol Res Nurs*. – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 309-317.

322. The Catechol-O-Methyltransferase (COMT) val158met Polymorphism Affects Brain Responses to Repeated Painful Stimuli / M. L. Loggia, K. Jensen, R. L. Gollub [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 1-8.

323. The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors / M. Boyle, M. Murgo, H. Adamson [et al.] // *Aust Crit Care*. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 104-113.

324. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype : a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study / D. T. Demant, K. Lund, J. Vollert [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 11. – P. 2263-2273.

325. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock / H. Axer, A. Grimm, C. Pausch [et al.] // *Crit Care Med*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 64.

326. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients / V. Wizemann, P. Wabel, P. Chamney [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 1574-1579.

327. The patient experience of intensive care: a meta-synthesis of Nordic studies / I. Egerod, I. Bergbom, B. Lindahl [et al.] // *Int J Nurs Stud.* – 2015. – Vol. 52, № 8. – P. 1354-1361.

328. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer / O. J. Vilholm, S. Cold, L. Rasmussen, S. H. Sindrup // *Br J Cancer.* – 2008. – Vol. 99, № 4. – P. 604-610.

329. The prevalence and severity of chronic pain in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / S. N. Davison, S. Rathwell, S. Ghosh [et al.] // *Can J Kidney Health Dis.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 1-22.

330. The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients / E. Mambelli, M. Barrella, M. G. Facchii [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2012. – Vol. 77, № 6. – P. 468-475.

331. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S. N. Raja, D. B. Carr, M. Cohen [et al.] // *Pain.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976-1982.

332. The Role of Genetic Polymorphisms in Chronic Pain Patients / N. N. Knezevic, T. Tverdohleb, I. Knezevic [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1707.

333. The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation / A. Mobascher, J. Brinkmeyer, H. Thiele [et al.] // *Molecular Pain.* – 2010. – Vol. 6. – P. 32.

334. The Val158Met polymorphism of the *COMT* gene is associated with increased pain sensitivity in morphine-treated patients undergoing a painful procedure after cardiac surgery / S. Ahlers, L. Elens, L. Gulik [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75, № 6. – P. 1506-1515.

335. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients / T. T. Rakvåg, P. Klepstad, C. Baar [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 116, № 1/2. – P. 73-78.

336. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder / L. Diatchenko, A. D. Anderson, G. D. Slade [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2006. – Vol. 141 B, № 5. – P. 449-462.

337. Trajectories of depression in sepsis survivors: an observational cohort study / M. Boede, J. S. Gensichen, J. C. Jackson [et al.] // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 161.

338. Twelve-year follow-up of chronic pain in twins: changes in environmental and genetic influence over time / A. Burri, S. Ogata, D. Rice, F. M. K. Williams // *Eur J Pain*. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 784-792.

339. Uncoupling protein 2 in primary pain and temperature afferents of the spinal cord / B. Horvath, C. Spies, C. H. Warden [et al.] // *Brain Res*. – 2002. – Vol. 955, № 1/2. – P. 260-263.

340. Usefulness of screening tools in the evaluation of long-term effectiveness of DREZ lesioning in the treatment of neuropathic pain after brachial plexus injury / P. Haninec, R. Kaiser, L. Mencl, P. Waldauf // *BMC Neurol*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 225.

341. Using Pupillary Pain Index to Assess Nociception in Sedated Critically Ill Patients / M. Vinclair, C. Schilte, F. Roudaud [et al.] // *Anesth Analg*. – 2019. – Vol. 129, № 6. – P. 1540-1546.

342. Using stratified medicine to understand, diagnose, and treat neuropathic pain / A. C. Themistocleous, G. Crombez, G. Baskozos, D. L. Bennett // *Pain*. – 2018. – Vol. 159, Suppl. 1. – P. 31-42.

343. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients / C. Gélinas, L. Fillion, K. A. Puntillo [et al.] // *Am J Crit Care*. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 420-427.

344. Van Hecke, O. Does a history of depression actually mediate smoking-related pain? Findings from a cross-sectional general population-based study / O. van Hecke, N. Torrance, L. Cochrane // *Eur J Pain*. – 2014. – Vol. 18, № 9. – P. 1223-1230.

345. Van Wijk, G. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes / G. van Wijk, D. S. Veldhuijzen // *Pain*. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 408-419.

346. Vargas-Schaffer, G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty four years of experience / G. Vargas-Schaffer // *Can Fam Physician*. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 514-517.

347. Variations in COMT and NTRK2 influence symptom burden in women undergoing breast cancer treatment / E. E. Young, D. L. Kelly, I. Shim [et al.] // *Biol Res Nurs*. – 2017. – Vol. 19. – P. 318–328.

348. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery / M. Jeanne, C. Clément, J. De Jonckheere [et al.] // *J Clin Monit Comput*. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 289-294.

349. Vos, T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / T. Vos, C. Allen, M. Arora // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10100. – P. 1211-1259.

350. Wang, H. L. Nurses' knowledge and barriers regarding pain management in intensive care units / H. L. Wang, Y. F. Tsai // *Clin Nurs*. – 2010. – Vol. 19, № 21-22. – P. 3188-3196.

351. Waziri, B. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives / B. Waziri, R. Duarte, S. Naicker // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. – 2019. – Vol. 12. – P. 263-276.

352. Wegman, D. A. Tool for pain assessment / D. A. Wegman // *Crit Care Nurse*. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 14-15.

353. Weisbord, S. D. Patient-centered dialysis care : depression, pain, and quality of life / S. D. Weisbord // *Semin Dial*. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 158-164.

354. Williams, A. Balancing safety with effective pain control in patients with chronic kidney disease / A. Williams, E. Manias // *J Eval Clin Pract.* – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 820-822.

355. Yarnitsky, D. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and anti-nociception / D. Yarnitsky, M. Granot, Y. Granovsky // *Pain.* – 2014. – Vol. 155, № 4. – P. 663-665.

356. Yarnitsky, D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. / D. Yarnitsky // *Pain.* – 2015. – Vol. 156, № 1. – P. 24-31.

357. Zhang, F. COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients / F. Zhang, J. Tong, J. Hu [et al.] // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 120, № 4. – P. 933-40.

358. Zhang, K. Patients' perspectives of pain in dialysis: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies / K. Zhang, E. Hannan, N. Scholes-Robertson [et al.] // *Pain.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1983-1994.

359. Zimmerman, J. E. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012 / J. E. Zimmerman, A. A. Kramer, W. A. Knaus // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 81.

360. Zorowitz, R. D. ICU-acquired weakness: a rehabilitation perspective of diagnosis, Treatment, and functional management / R. D. Zorowitz // *Chest.* – 2016. – Vol. 150, № 4. – P. 966-971.

Таблица 70 – Поведенческая шкала оценки боли

Критерий	Описание		Оценка
Выражение лица	Мышечное напряжение отсутствует	Расслабленный, нейтральный	0
	Хмурится, брови опущены, глаза могут быть открыты или закрыты в ответ на боль	Напряженный	1
	Все вышеуказанные движения, веки плотно закрыты. Интубационная трубка может быть закусана или рот открыт	Гримаса	2
Движения тела	Нет движений совсем (не обязательно означает отсутствие боли)	Отсутствие движений	0
	Медленные, осторожные движения, трогают или трут место боли, ищут внимания через движения	Защита	1
	Пытаются удалить дренажи, венозные катетеры, пытаются сесть, дергают конечностями, не выполняют команды, агрессивны с персоналом, пытаются подняться с постели	Беспокойство	2
Мышечное напряжение Оценка пассивного сгибания и разгибания верхних конечностей	Нет сопротивления пассивным движениям	Расслабленный	0
	Сопротивление пассивным движениям	Напряженный, ригидный	1
	Сильное сопротивление пассивным движениям, невозможность завершать их	Очень напряженный или ригидный	2
Синхронизация с режимом вентиляции (интубация или трахеостома)	Тревоги не активизируются, синхронизация полная	Переносят вентиляцию хорошо	0
	Тревоги прекращаются спонтанно	Кашель, но переносимый	1
	Асинхронно: блокировка вентиляции, тревоги часто активизируются	Борьба с респиратором	2
ИЛИ			
Вокализация (экстубированные пациенты)	Разговор в нормальном тоне или беззвучный	Разговор в нормальном тоне или беззвучный	0
	Вздыхают, стонут	Вздыхают, стонут	1
	Кричат, рыдают	Кричат, рыдают	2
Всего,			0 – 8

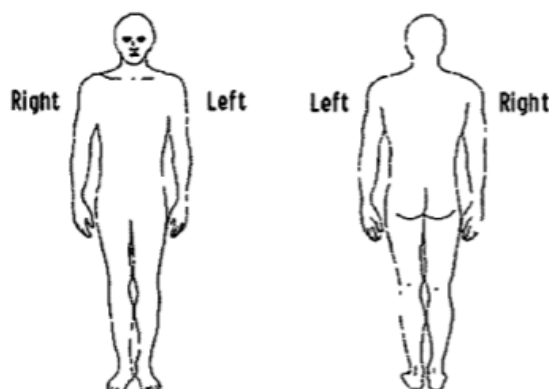
Оценка боли по шкале оценки боли у пациентов в критическом состоянии проводилась с момента поступления в ОРИТ, а затем каждые 4 часа на протяжении 72 часов. Учитывали также дозы вводимых анальгетиков и седативных препаратов. При сумме баллов по шкале СРОТ 3-4 балла – дополнительно назначали ненаркотический анальгетик, при сумме баллов 5 и более – наркотический анальгетик.

### КРАТКИЙ ОПРОСНИК БОЛИ (BRIEF PAIN INVENTORY)

1. В течение жизни каждый человек испытывает боль – головную зубную, боль в суставах или мышцах. Испытывали ли Вы сегодня какую-либо боль, отличающуюся от перечисленных?

1 – да, 2 – нет.

2. Заштрихуйте область, в которой Вы испытываете боль. Место наибольшей болезненности пометьте крестиком X



3. Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую наиболее сильной боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа.

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

4. Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую самой слабой боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа

Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

5. Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую средней боли, которую Вы испытывали за последние 24 часа Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

6. Пожалуйста, обведите цифру, соответствующую боли, которую Вы испытываете сейчас Нет 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Невыносимая боль

7. Какие лекарства Вы принимаете для облегчения боли?

8. Насколько боль уменьшилась под действием медикаментов за последние 24 часа  
0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

Не изменилась. Полностью уменьшилась

9. Насколько за последние 24 часа боль влияла на

А. Повседневную активность

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

В. Настроение

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

С. Способность ходить Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Д. Способность выполнять работу по дому

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Е. Отношения с людьми

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Ф. Сон Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла

Г. Способность получать удовольствие

Не влияла 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Очень влияла



Таблица 71 – Модели наследования для однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT*

Модель для rs4680	генотип	ОШ (95% ДИ)	Р	ИАК	Модель для rs740603	генотип	ОШ (95% ДИ)	Р	ИАК
Кодоминантная	G/G	1,00	0,21	203,9	Кодоминантная	A/A	1,00	0,3	204,6
	G/A	0,43 (0,17–1,12)				G/A	0,83 (0,32–2,17)		
	A/A	0,53 (0,11–2,48)				G/G	0,43 (0,13–1,41)		
Доминантная	G/G	1,00	0,049	201,9	Доминантная	A/A	1,00	0,42	204,3
	G/A-A/A	0,44 (0,17–1,12)				G/A-G/G	0,68 (0,27–1,72)		
Рецессивная	G/G-G/A	1,00	0,88	204,9	Рецессивная	A/A-G/A	1,00	0,013	202,7
	A/A	1,11 (0,30–4,12)				G/G	0,49 (0,19–1,29)		
Сверх-доминантная	G/G-A/A	1,00	0,12	202,5	Сверх-доминантная	A/A-G/G	1,00	0,54	204,6
	G/A	0,53 (0,23–1,19)				G/A	1,27 (0,59–2,71)		
Лог-аддитивная	-	0,62 (0,30–1,28)	0,2	203,3	Лог-аддитивная	---	0,66 (0,37–1,18)	0,15	202,9
Модель для rs2070577	генотип	ОШ (95% ДИ)	Р	ИАК	Модель для rs 4633	генотип	ОШ (95% ДИ)	Р	ИАК
Кодоминантная	G/G	1,00	0,59	205,9	Кодоминантная	A/A	1,00	0,022	199,3
	G/A	0,78 (0,32–1,87)				G/A	0,47 (0,20–1,14)		
	A/A	0,00 (0,00–NA)				G/G	0,00 (0,00–NA)		
Доминантная	G/G	1,00	0,56	204,6	Доминантная	A/A	1,00	0,085	202
	G/A-A/A	0,77 (0,32–1,85)				G/A-G/G	0,46 (0,19–1,10)		
Рецессивная	G/G-G/A	1,00	0,039	204,2	Рецессивная	A/A-G/A	1,00	0,026	200
	A/A	0,00 (0,00–NA)				G/G	0,00 (0,00–NA)		
Сверх-доминантная	G/G-A/A	1,00	0,67	204,8	Сверх-доминантная	A/A-G/G	1,00	0,45	204,4
	G/A	0,83 (0,35–1,98)				G/A	0,72 (0,32–1,66)		
Лог-аддитивная	-	0,73 (0,31–1,71)	0,48	204,5	Лог-аддитивная	-	0,39 (0,17–0,87)	0,021	199,6

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИКА – информационный критерий Акаике.