

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Шеслер Э.А.¹, Павленко Н.И.¹

¹- федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Шеслер Эвелина Александровна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 535 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644117, г. Омск, ул. 3-я молодежная 57 А, кв. 17., evesherry6@gmail.com, 8-900-675-72-33

Резюме

ХБ - одна из самых трудноизлечимых клинических проблем, с которыми сталкиваются врачи. Её распространенность у пациентов детского и подросткового возраста, по данным разных источников, составляет от 20 до 35%. ХБ определяется как боль, которая сохраняется после обычного времени заживления и не имеет функции экстренного предупреждения и длится или повторяется более 3-6 месяцев. Как и любая другая боль, ХБ подчиняется биопсихосоциальной модели, через которую она рассматривается не просто как нейрофизиологический процесс, а как сложное сочетание афферентного сигнала с информацией, относящейся к прошлому опыту, настоящему времени и будущим последствиям. Тем самым подтверждая высказывание о том, что боль всегда субъективна. Чаще всего у пациентов детского возраста отмечают головную боль, боль в животе, мышечно-скелетную боль и боль в конечностях, а также сочетанные болевые синдромы. Среди менее распространенных, но не менее важных видов, отмечают послеоперационную и тазовую хронические боли. ХПБ возникает примерно у 20–50% детей после серьезных операций. Данное состояние связано с более длительным выздоровлением, повышенным риском инфицирования, большей функциональной ограниченностью, психологическим стрессом и экономическими затратами. В целом хронический болевой синдром оказывает влияние на все сферы жизни детей и их родителей. Дети, страдающие ХБ, подвергаются повышенному риску аффективных расстройств, в частности, депрессии, беспокойству, нарушениям сна, проблемам с обучаемостью, снижению социальной активности и более низкому качеству жизни. Причем риск аффективных расстройств при хронических болях повышается не только в детском возрасте, но и во взрослом, вне зависимости от факта продолжения боли. При своевременном обращении пациентов, должной оценке болевого синдрома, проведении качественной диагностики и под-

боре индивидуального лечения возможно достижение уменьшения боли или полного выздоровления, минимизация риска развития аффективных расстройств, улучшения во всех сферах жизни.

Ключевые слова:

Хронический болевой синдром. Детский возраст. Послеоперационная боль. Тазовая боль. Аффективные расстройства.

Список выбранных сокращений и их определения:

СХТБ - синдром хронических тазовых болей

ФАБ - функциональная абдоминальная боль

ХБ – хроническая боль

ХПБ – хроническая послеоперационная боль

ХПБС - хронический послеоперационный болевой синдром

Введение

Международная ассоциация по изучению боли (ISAP) интерпретирует последнюю как неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое человеком в терминах такого повреждения [41].

Являясь серьезной и глобальной медицинской проблемой, которая может привести к инвалидизации населения, боль, как явление, способствует инициированию большого количества исследований, направленных на изучение её физиологии и патофизиологии, эпидемиологии, факторов риска, методов оценки боли и, соответственно, терапии этого состояния.

Биопсихосоциальная модель боли в настоящий момент представляет наибольший интерес, так как позволяет оценивать «неприятное ощущение и эмоциональное переживание» не просто как нейрофизиологический процесс, а

как сложное сочетание афферентного сигнала с информацией, относящейся к прошлому опыту, настоящему времени и будущим последствиям. Иными словами, подтверждается высказывание о том, что боль всегда субъективна – каждый человек учится применению этого слова на собственном опыте.

Боль принято разделять по ведущему механизму возникновения.

Ноцицептивная боль – реакция сенсорных систем на действительные или потенциально опасные стимулы, обнаруживаемые ноцирецепторами по всему телу.

Эта боль представляет собой физиологическую защитную систему раннего предупреждения, необходимую для обнаружения и минимизации контакта с вредными раздражителями.

Стоит упомянуть, что боль и ноцицепция – понятия неидентичные. Термин «боль» обозначает субъективное переживание, которое может возникать и без

всяких стимулов, в то время как «ноцицепция» – это физиологический механизм передачи боли, который не затрагивает описание ее эмоциональной составляющей [2].

Воспалительная боль непосредственно связана с повреждением тканей и возникающим в результате воспалительным процессом, который может приводить к таким реакциям, как гипералгезии и аллодиния. С помощью повышения сенсорной чувствительности эта боль способствует заживлению поврежденных тканей, путем препятствия физическому контакту, движению и дополнительному травмированию.

Невропатическая боль – это локализованное ощущение неприятного дискомфорта, вызванное повреждением или заболеванием периферической и/или центральной нервной системы, которое сохраняется после первичного поражения или дисфункции. Данную боль можно назвать патологической, так как невропатическая боль не имеет никакой цели с точки зрения защиты нашего организма.

Болевые пути представляют собой сложную сенсорную систему, которая активируется для обеспечения защитных реакций на вредные раздражители. Информация о вредных стимулах передается от ноцицепторов через первичные афферентные волокна А, δ и С. Чувствительный сигнал через проводящие пути болевое чувствительности, расположенные в задних рогах спинного мозга, направляется в ствол мозга. Из таламуса болевые сигналы передаются в высшие мозговые центры, такие как первичная и вторичная соматосенсорная кора, префронтальная кора, передняя поясная кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро полосатого тела. Первичная соматосенсорная зона задней центральной

извилины воспринимает раздражение, как болевое, а также позволяет его локализовать. Вторичная соматосенсорная зона, имеющая связи с ядрами таламуса, действуя совместно с мозжечком, базальными ганглиями, моторной и премоторной корой, формирует двигательные компоненты болевого поведения.

Префронтальная кора отвечает за оценку боли и целенаправленное болевое поведение.

Передняя поясная кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро полосатого тела осуществляют эмоционально-аффективный компонент, поведенческие, вегетативные и соматические реакции [44].

Особенностью ноцицептивной системы является наличие антиноцицептивной системы, представляющая собой совокупность структур в рамках нескольких уровней. Первый уровень антиноцицептивной системы организован комплексом структур среднего, продолговатого и спинного мозга. Второй уровень включает в себя гипоталамусом, который может как самостоятельно оказывать тормозное влияние на ноцицептивные нейроны спинного мозга или таламуса, так и активировать механизмы первого уровня защиты. Наконец, третий уровень представлен второй соматосенсорной зоной. Структуры данного уровня обеспечивают адекватный ответ на повреждающие факторы и агенты [2].

Таким образом, степень выраженности боли не определяется одной лишь силой эндогенного или экзогенного раздражителя, она зависит от баланса функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем [3].

Действие специфического, часто сверхпорогового, раздражителя, инициирующего большой афферент, в зависимости

от индивидуальных особенностей каждого человека, приводит к активации кортико-стриальной системы, после чего возможно два исхода этого состояния. В первом случае кортико-стриальная система справляется со специфической травмой и со временем возвращается к здоровому состоянию. И второй вариант, при котором данная система уменьшает порог активации, таким образом усиливая афферентный сигнал, формирует состояние хронической боли (ХБ) [8,9].

Основная часть

ХБ была признана болью, которая сохраняется после обычного времени заживления и не имеет функции экстренного предупреждения. Обычно боль считается хронической, если она длится или повторяется более 3–6 месяцев. Примерно 20% людей во всем мире подвержены этому состоянию. По данным Российского общества по изучению боли, распространенность хронических болевых синдромов в России варьирует от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек, и эти цифры имеют тенденцию к неуклонному росту [4]. По консервативным оценкам, от 20% до 35% детей и подростков страдают от ХБ во всем мире [18]. Распространенность данного состояния среди детей и подростков по консервативным оценкам составляет от 20 до 35%.

Согласно исследованию King [и др.] (2011) локализация ХБ в детском возрасте была довольно вариабельна и была представлена следующими вариантами: головная боль: 8–83%; боль в животе: 4–53%; боль в спине : 14–24%; скелетно-мышечная боль : 4–40%; множественные боли: 4–49%; другие боли: 5–88% [25].

Недавние популяционные исследования показали, что данные по эпидемиологии ХБ, ввиду повышающегося интереса в

последнее время, не всегда сходятся с данными, представленными выше. Так, например, распространенность первичных головных болей от 19,4% до 66,4% [5, 27], в то время как распространенность боли в животе от 4,6% до 31,2% [48].

ХБ включает постоянную (продолжающуюся) и рецидивирующую (эпизодическую) боль у детей с сопутствующими заболеваниями (например, воспалительными заболеваниями кишечника, серповидно-клеточной анемией, ревматоидным артритом) и болью, которая является самым заболеванием (например, первичные головные боли, центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром, скелетно-мышечная боль, комплексный регионарный болевой синдром), при этом значительное количество детей испытывают оба состояния, т. е. «хроническую-острую» боль [5].

С точки зрения актуальности для хирургии следует рассмотреть послеоперационный хронический болевой синдром.

Хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) — это хирургическое осложнение, которое возникает примерно у 20–50% детей после серьезных операций [30,32]. Данное состояние связано с более длительным выздоровлением, повышенным риском инфицирования, большей функциональной ограниченностью, психологическим стрессом и экономическими затратами [6,13,31,32,39]. Хроническая послеоперационная боль (ХПБ) определяется как боль, которая: развивается после хирургической процедуры; является продолжением острой послеоперационной боли или развивается после бессимптомного периода; локализуется в месте операции или проецируется на указанную область; сохраняется не менее 3–6 месяцев после операции; и влияет на качество жизни.

Например, Chidambaran [и др.] (2017) было отмечено, что 37,8% (48/127) страдали ХБ через 2-3 месяца после операции спондилодеза, а 41,7% (23/110) имели стойкую боль через год после операции [11]. В другом исследовании Chidambaran [и др.] (2017) 36% (44/121) пациентов испытывали ХБ через 2-3 месяца после операции [12]. Simons [и др.] (2011), однако, сообщили о гораздо более низкой частоте ХБ от умеренной до тяжелой - 16% (27/169) через год после операции спондилодеза, что согласуется с более ранними исследованиями послеоперационной боли у детей [37].

Результаты исследования Fortier [и др.] (2011) показывают, что почти у четверти детей, перенесших серьезное хирургическое вмешательство, через год после операции развился CPSP средней или тяжелой степени интенсивности, а также наблюдались довольно неприятные ощущения. Около одной трети детей с ХПБ через 6 месяцев после операции сообщали о ежедневной боли. Примерно 14% детей с ХПБ сообщили о сильной (NRS \geq 7 из 10) боли через 6 месяцев после операции. В целом, авторы пришли к мнению, что 35% и 38% детей сообщают о хронической послеоперационной боли от умеренной до сильной через 6 и 12 месяцев после операции, соответственно. Эти результаты в целом согласуются с данными недавних исследований [17].

ХПБ, как и любая другая ХБ, следует по биопсихосоциальной модели, которая включает в себя определенные факторы со стороны ребёнка, такие как генетическая предрасположенность, пол ребенка, наличие и выраженность предоперационной боли, нарушения сна, беспокойство и катастрофизация боли, а также факторы со стороны родителей, такие, как оценка родителями боли их ребенка и наличие боли у них самих [17].

Напротив, Rabbits [и др.] (2017) в своем исследовании пришли к выводу, что интенсивность дооперационной боли и психосоциальные факторы ребенка и родителей были единственными предоперационными факторами, которые влияли на развитие ХПБ. Биологические факторы (возраст и пол) и другие оцениваемые медицинские факторы не были связаны с хронизацией боли ни в одном исследовании [33].

Различия в показателях заболеваемости в разных исследованиях могут быть частично связаны с количеством месяцев после операции, когда проводилась оценки боли, «клинической картиной» (ненулевой или от умеренной до сильной), используемыми шкалами боли и наличием или отсутствием предоперационной боли.

Исследование ХПБ у детей и подростков получает все большее признание, и научный и клинический интерес к этой области растет. Текущие данные свидетельствуют о том, что несмотря на меньшую распространенность, интенсивность и продолжительность боли, ХПБ для части детей является серьезным заболеванием, оказывающим значительное влияние на повседневную жизнь, что требует оценки боли и специализированного многопрофильного лечения [43].

«Синдром хронических тазовых болей (СХТБ)» принято рассматривать как комплекс симптомов, проявляющийся постоянными болями в нижних отделах живота и поясницы, длящийся 6 и более месяцев, а также ухудшающий качество жизни пациенток или требующий медикаментозного и/или хирургического лечения [33,39].

Боль, обусловленная тазовой патологией, не имеет четкой локализации вследствие особенностей иннервации

данной области. Поэтому для молодых пациенток четкое разделение тазовой и абдоминальной болей может быть затруднительным

Нередко подростки описывают боль, вызванную тазовой патологией, как «боль в животе», а также сообщают о тошноте, запоре и вздутии живота [34]. Поэтому чаще всего они сначала обращаются к гастроэнтерологам и наблюдаются с синдромом функциональной абдоминальной боли (ФАБ) или синдромом раздраженного кишечника до выявления истинной тазовой патологии.

Несмотря на то, что тазовая боль обычно имеет хроническое течение, довольно часто отмечаются обострения острой боли, иногда связанные с задержкой мочи, болью в спине или запором, вызванным значительным накоплением менструальной крови во влагалище и/или в матке [15].

По мнению Steege J.F. центральная сенсibilизация, обуславливающая СХТБ, может развиться из-за тяжелого переживания боли при длительной дисменорее, возникающей в результате многократных болевых раздражителей низкого уровня [40].

По данным гинекологического центра Рочестерского университета (2014), изучающего тазовые боли, 71% пациенток имеют более чем одно заболевание, проявляющееся данным синдромом [31]. В связи с этим диагностика причин тазовых болей во всем мире — чрезвычайно сложная и неоднозначная проблема [1].

Истинная причина синдрома хронических болей ввиду тесной анатомической и функциональной связи органов малого таза может быть установлена довольно поздно или не установлена вообще.

Именно поэтому следует рассматривать СХТБ как актуальную проблему, стара-

ясь провести своевременную диагностику и обеспечить лечение для улучшения качества жизни пациенток.

ХБ в детском и подростковом возрасте является не только важной проблемой для клинического ухода за пациентами, но также является состоянием, которое оказывает значительное влияние на медицинский, социальный и экономический аспекты.

Вопрос коморбидности ХБ и аффективных расстройств не подвергается сомнению. ХБ и депрессия имеют сходные изменения в нейропластичности и включают перекрывающиеся нейробиологические механизмы; моноаминовые нейротрансмиттеры, такие как серотонин, дофамин и норадреналин, уменьшаются как у пациентов с ХБ, так и у пациентов с депрессией [21,36]. Кроме того, области мозга, участвующие в болевых путях, такие как префронтальная кора, гиппокамп и миндалевидное тело, аналогичны тем, которые участвуют в аффективных расстройствах [29,36].

По мере того, как боль перерастает в хроническое состояние, негативные эмоциональные состояния могут сопровождаться другими эмоциональными расстройствами, такими как тревога, ангедония, когнитивные нарушения, нарушения сна и суицидальные мысли [16].

В исследовании Bair [и др.] (2003) также продемонстрировали высокую коморбидность аффективных расстройств у пациентов с ХБ и пришли к мнению, что многие пациенты с ХБ страдают тяжелой депрессией. Пациенты с депрессией, вызванной ХБ, имеют худший прогноз, чем пациенты, страдающие только ХБ [7].

На фоне хронического болевого синдрома у детей и подростков чаще всего выявляют следующие симптомы: снижение физической активности, утомляе-

мость и когнитивные проблемы, например, трудности с концентрацией внимания, эмоциональные дисфункции, беспокойство, повышенная бдительность, депрессия, нарушения сна. На фоне имеющихся симптомов страдает и социальная часть жизни пациентов, нередко наблюдается низкая посещаемость образовательных учреждений или полное отсутствие ребенка в школе, снижение общения со сверстниками, слабое социальное развитие [22,28].

В дополнение к физическим и эмоциональным затратам для пациентов и их семей наблюдаются значительные экономические траты [19, 38].

Помимо проблем в детском возрасте, нелеченная ХБ у детей сопряжена с высоким риском последующего развития боли и психических расстройств в более позднем возрасте.

Nasset [и др.] (2013) в своей работе приводит данные о том, что 17 % процентов взрослых пациентов с ХБ сообщили о наличии в анамнезе ХБ в детстве или подростковом возрасте, причем около 80% указали, что боль из детства продолжалась и сохранялась до зрелого возраста [23].

В проспективном исследовании педиатрических пациентов с ФАБ 35% продолжали сообщать о рецидивирующих абдоминальных симптомах при повторной оценке во взрослом возрасте [42]. Аналогичным образом, в 14-летнем исследовании подростков с частыми головными болями 19% продолжали сообщать о еженедельных головных болях во взрослом возрасте [26]. В исследовании G.Brattberg (2004) было также обнаружено, что 59% женщин и 33% мужчин, страдавших ХБ в детском и подростковом возрасте, продолжали жить с ней и во взрослом возрасте [10].

Предыдущие исследования документально подтверждают отрицательное влияние ХБ на психическое здоровье детей и их родителей. Имеется четкая связь между тревожными, депрессивными и деструктивными поведенческими симптомами.

Shelby [и др.] (2013) проспективно проследили когорту педиатрических пациентов с функциональной абдоминальной болью и контрольную группу без ФАБ в детском возрасте. Спустя 15 лет результаты показали, что текущий и пожизненный риск развития тревожных расстройств (включая посттравматическое стрессовое расстройство) был значительно выше у лиц с ФАБ в детстве. Причем риск развития не зависел от факта сохранения ХБ во взрослом возрасте, тем самым это позволяет предположить, что ХБ в подростковом возрасте повышает риск психопатологии, даже после прохождения боли [35].

Кроме того, по данным исследования Groenewald [и др.] (2019) сохранение ХБ с детства до взрослой возраста имеет серьезные социальные и экономические последствия. Например, дети с ХБ подвержены риску злоупотребления опиоидами во взрослом возрасте [20].

В исследовании Cucchiaro G. [и др.] (2017) отмечается, что очень часто наблюдается неспособность распознать психологическое расстройство, как важное сопутствующее состояние при ХБ у детей и подростков [14].

Анализ литературы позволяет констатировать, что дети с ХБ часто сталкиваются со значительными задержками между первоначальными жалобами на боль и фактическим обращением к специалисту для диагностики и лечения своего состояния [24,45,46].

Заключение

Таким образом, ХБ является актуальной проблемой пациентов детского и подросткового возраста. Чаще всего у детей отмечают головную боль, боль в животе, мышечно-скелетную боль и боль в конечностях, а также сочетанные болевые синдромы. Хронический болевой синдром оказывает влияние на все сферы жизни детей и их родителей. Соответственно, биопсихосоциальная модель, в свою очередь, является максимально верным подходом к изучению боли. Так как ощущение боли всегда субъективно и складывается из биологических (реакция на текущее и предыдущее лечение, генетическая предрасположенность, состояние и изменения в периферической и центральной нервной системе, возраст), психологических (склонность к снижению настроению, стрессу, нарушению сна, «катастрофизму» боли, наличие «прошлого опыта») и социальных (обучаемость в школе, социальная

ЛИТЕРАТУРА

- Akker, L.V., Nejmark, A.I. Chronic pelvic pain syndrome in urogynecology. М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2009). Russian (Аккер Л.В., Неймарк А.И. Синдром хронических тазовых болей в урогинекологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2009).
- Koval'chuk, V.V., Amanova, Je.O., Minnullin, T.I., & Kanteeva, L.Je. Features of etiopathogenesis and pathophysiology of pain and the role of B vitamins in the treatment of pain syndromes. *Jeffektivnaja farmakoterapija* 2016;36: 28-35. Russian (Ковальчук, В.В., Аманова, Э.О., Миннуллин, Т.И., Кантеева, Л.Э. Особенности этиопатогенеза и патофизиологии боли и роль витаминов группы В в терапии болевых синдромов. *Эффективная фармакотерапия* 2016;36: 28-35).
- Marjutina, T.M., Ermolaev-Tomin, O.Ju. Introduction to psychophysiology. М.: Moskovskij psihologosocial'nyj institut: Flinta; 2001. Russian (Марутина Т.М. Ермолаев-Томин О.Ю. Введение в психофизиологию. М.: Московский психолого-социальный институт: Флинт; 2001.)
- Jahno, N. N., Kukushkin, M. L., Danilov, A. B., Amelin A.V. et al. Results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its

активность, климат в семье, ежедневная физическая активность, культурные особенности) факторов.

Также достаточно высокий процент хронических болевых синдромов у взрослых, берущих начало в детском и подростковом возрасте, свидетельствуют о недостаточной диагностике и лечении ХБ.

Понимание индивидуальных различий и их взаимосвязей, способствующих развитию и сохранению болевых синдромов, имеет решающее значения для эффективной диагностики, оценки боли и управления ею, что может послужить основой для индивидуального подхода к лечению. Поскольку для пациента боль всегда остается «неприятным ощущением и эмоциональным переживанием».

causes and characteristics in the population of outpatients who consulted a neurologist. *bol'* 2008;3: 24-32. Russian (Яхно, Н. Н., Кукушкин, М. Л., Данилов, А. Б., Амелин и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. *Боль* 2008;3: 24-32).

Al-Hashel, J. Y., Ahmed, S. F., Alroughani, R. Prevalence and burden of primary headache disorders in Kuwaiti children and adolescents: a community based study. *Frontiers in neurology* 2019; 10:793.

Anand, K. J., Hickey, P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England journal of medicine* 1987; 317(21):1321-1329.

Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., Kroenke, K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine* 2003; 163(20):2433-2445.

Baliki, M. N., Apkarian, A. V. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron* 2015; 87(3):474-491.

Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience* 2012; 15(8):1117-1119.

- Brattberg, G. Do pain problems in young school children persist into early adulthood? A 13-year follow-up. *European Journal of Pain* 2004; 8(3):187-199.
- Chidambaran, V., Ding, L., Moore, D. L., Spruance, K., Cudilo, E. M., Pilipenko, V., ... & Sadhasivam, S. (2017). Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: a prospective cohort study. *European journal of pain*, 21(7), 1252-1265.
- Chidambaran, V., Ding, L., Moore, D. L. et al. Predicting the pain continuum after adolescent idiopathic scoliosis surgery: a prospective cohort study. *European journal of pain* 2017; 21(7):1252-1265.
- Chidambaran, V., Zhang, X., Martin, L. J. et al. DNA methylation at the mu-1 opioid receptor gene (OPRM1) promoter predicts preoperative, acute, and chronic postsurgical pain after spine fusion. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2017; 10:157-168.
- Connelly, M., Fulmer, R. D., Prohaska, J., Anson, L., Dryer, L., Thomas, V., Ariagno, J. E., Price, N., Schwend, R. Predictors of postoperative pain trajectories in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2014; 39(3):174-181.
- Cucchiario, G., Schwartz, J., Hutchason, A., Ornelas, B. Chronic pain in children: a look at the referral process to a pediatric pain clinic. *International journal of pediatrics* 2017; 2017:8769402.
- Dietrich, J. E., Millar, D. M., Quint, E. H. Obstructive reproductive tract anomalies. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2014; 27(6):396-402.
- Elman I., Borsook D., Volkow N.D. Pain and suicidality: Insights from reward and addiction neuroscience. *Prog. Neurobiol.* 2013; 109:1-27.
- Fortier, M. A., Chou, J., Maurer, E. L., Kain, Z. N. Acute to chronic postoperative pain in children: preliminary findings. *Journal of pediatric surgery* 2011; 46(9):1700-1705.
- Friedrichsdorf, S. J., Giordano, J., Desai Dakoji, K., Warmuth, A., Daughtry, C., Schulz, C. A. Chronic pain in children and adolescents: diagnosis and treatment of primary pain disorders in head, abdomen, muscles and joints. *Children* 2016; 3(4):42.
- Groenewald, C. B., Essner, B. S., Wright, D., Fesinmeyer, M. D., Palermo, T. M. The economic costs of chronic pain among a cohort of treatment-seeking adolescents in the United States. *The Journal of Pain* 2014; 15(9):925-933.
- Groenewald, C. B., Law, E. F., Fisher, E., Beals-Erickson, S. E., Palermo, T. M. Associations Between Adolescent Chronic Pain and Prescription Opioid Misuse in Adulthood. *The journal of pain* 2019; 20(1):28-37.
- Haase, J., Brown, E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter?. *Pharmacology & therapeutics* 2015; 147:1-11.
- Harrison, L., Wilson, S., Munafò, M. R. Exploring the associations between sleep problems and chronic musculoskeletal pain in adolescents: a prospective cohort study. *Pain research and management* 2014; 19(5):139-145.
- Hassett, A. L., Hilliard, P. E., Goesling, J., Clauw, D. J., Harte, S. E., Brummett, C. M. Reports of chronic pain in childhood and adolescence among patients at a tertiary care pain clinic. *The Journal of Pain* 2013; 14(11):1390-1397.
- Kachko, L., Ben Ami, S., Lieberman, A., Shor, R., Tzeitlin, E., Efrat, R. Neuropathic pain other than CRPS in children and adolescents: incidence, referral, clinical characteristics, management, and clinical outcomes. *Pediatric Anesthesia* 2014; 24(6):608-613.
- King, S., Chambers, C. T., Huguet, A., MacNevin, R. C., McGrath, P. J., Parker, L., MacDonald, A. J. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain* 2011; 152(12):2729-2738
- Larsson, B., Sigurdson, J. F., Sund, A. M. (2018). Long-term follow-up of a community sample of adolescents with frequent headaches. *The journal of headache and pain* 2018; 19(1): 1-8.
- Malik, A. H., Shah, P. A., Yaseen, Y. Prevalence of primary headache disorders in school-going children in Kashmir Valley (North-west India). *Annals of Indian Academy of Neurology* 2012; 15(1):100.
- McGrath, P. J., Walco, G. A., Turk, D. C. et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. *The journal of pain* 2008; 9(9):771-783.
- Meerwijk E.L., Ford J.M., Weiss S.J. Brain regions associated with psychological pain: Implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav.* 2013; 7:1-14.
- Pagé, M. G., Stinson, J., Campbell, F., Isaac, L., Katz, J. Identification of pain-related psychological risk factors for the development and maintenance of pediatric chronic postsurgical pain. *Journal of pain research* 2013; 6:167-180