

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена»
Минздрава России

Комплексный регионарный болевой синдром

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
2014

УДК 616.8-009.7

Комплексный регионарный болевой синдром: пособие для врачей. – СПб.: РНИИТО, 2014. – 32 с.

В пособии представлена эволюция понимания сути комплексного регионарного болевого синдрома и его история. Изложены современные взгляды на этиологию и патогенез заболевания. Представлены клиническая картина и методы диагностики комплексного регионарного болевого синдрома, описаны современные методы его лечения.

Пособие предназначено для травматологов-ортопедов, неврологов, анестезиологов-реаниматологов, а также может быть использовано в качестве учебного пособия студентами, интернами, клиническими ординаторами и аспирантами медицинских академий и университетов.

Автор:

Корячкин В.А. – д.м.н. профессор.

Рецензенты:

Александрович Ю.С. – д.м.н. профессор заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Карелов А.Е. – д.м.н. профессор руководитель отделения анестезиологии, реанимации и паллиативной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Список сокращений

КРБС – комплексный регионарный болевой синдром

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ЦНС – центральная нервная система

ЭМГ – электромиография

IASP (The International Association for the Study of Pain) – Международная ассоциация по изучению боли

IL (Interleukin) – интерлейкин

NMDA рецепторы – N-метил-D-аспарататные рецепторы

TNF (Tumor necrosis factors, англ.) – фактор некроза опухоли

Боль определяют как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое терминами такого повреждения» [48].

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) – патологическое состояние в виде хронического болевого синдрома, развивающегося после воздействия повреждающего фактора, не ограничивающегося зоной иннервации одного периферического нерва, явно не пропорциональное воздействию фактору и проявляющееся сенсорными, моторными и вегетативно-трофическими расстройствами. Является одним из наименее изученных и наиболее клинически тяжелых вариантов нейропатической боли.

Исторический экскурс

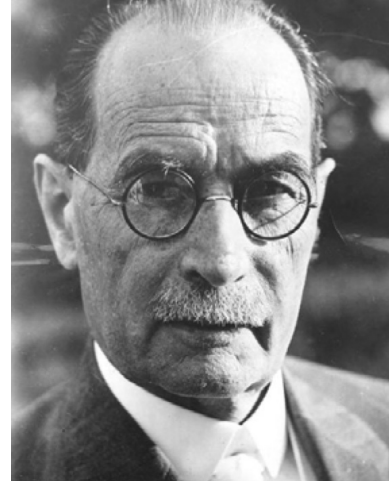
Первое описание КРБС, вероятно, принадлежит хирургу А. Паре, который занимался лечением короля Карла IX, страдавшего тяжелым болевым синдромом и контрактурой верхней конечности, развившимися после лечебного кровопускания (Pare, 1634).

S.W. Mitchell во время Гражданской войны в Америке наблюдал нескольких солдат, страдающих от жгучей боли, вторичной по отношению к огнестрельными ранениями, назвав это состояние каузалгией.



S.W. Mitchell
(1829–1914)

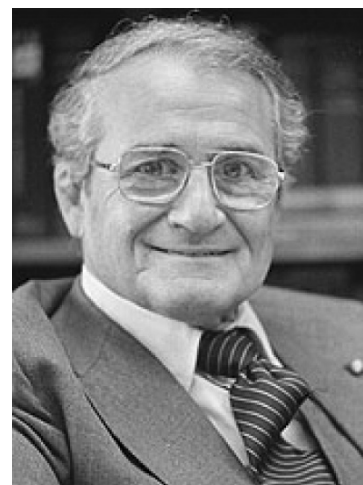
В 1851 г. Claude Bernard (1813–1878) впервые описал болевой синдром, связанный с дисфункцией симпатической нервной системы. В 1900 г. P. Sudeck описал состояние после травмы конечности, характеризующееся устойчивым болевым синдромом, отеком и нарушением двигательной функции, которое получило его имя – синдром Зудека.



P. Sudeck
(1866–1945)

В литературе вышеописанные состояния носили такие названия, как малые каузалгии, синдром посттравматического боли, посттравматический болезненный артроз, дистрофия Зудека, посттравматический отек, рефлекторная дистрофия, синдром «плечо – рука», хронический травматический отек, алгодистрофия, симпатолгия.

В 1916 г. R. Leriche предположил, что каузалгия связана с чрезмерной активностью симпатической нервной системы, а в 1946 г. J. Evans на основе гипотезы W. Livingston о симпатосоматической причине болевого синдрома предложил новый термин – «рефлекторная симпатическая дистрофия», который стал самым распространенным термином для описания этого состояния во второй половине XX в. J. Bonica в первом издании классического руководства «The Management of Pain» использовал термин «рефлекторная симпатическая дистрофия» и высказал концепцию о развитии синдрома в несколько этапов.



J. Bonica
(1917–1994)

В 1986 г. W. Roberts ввел термин «симпатически поддерживаемая боль» в качестве синонима рефлекторной симпатической дистрофии

на основании того, что блокада симпатической нервной системы зачастую приводила к значительному улучшению или даже ремиссии симптомов. Для подтверждения клинического диагноза рефлекторной симпатической дистрофии или симпатически поддерживаемой боли получение положительного анальгетического ответа на симпатолитическое лечение считалось необходимым. Тем не менее было много больных с рефлекторной симпатической дистрофией, у которых симпатическая блокада не приводила к желаемому эффекту.

Специальная группа международной ассоциации по изучению боли (IASP – The International Association for the Study of Pain) «Боль и симпатическая нервная система» в 1993 г. на встрече во Флориде отметила, что каждый компонент термина "рефлекторная симпатическая дистрофия" проблематичен: рефлекторные ответы являются сложными и мультисинаптическими, роль симпатической нервной системы неоднозначна, дистрофия развивается редко – только у 15% пациентов [69, 71].

Участники конференции пришли к мнению о целесообразности замены термина «рефлекторная симпатическая дистрофия» на «комплексный регионарный болевой синдром». Таксономически синдром включает следующие компоненты:

1. Комплексный – выражает особенности клиники (длительность болевого синдрома, воспалительные, вегетативные, кожные, моторные и дистрофические изменения).

2. Регионарный – отражает, что большинство случаев связаны с конкретной областью тела, при этом боль может выйти за пределы области начального поражения.

3. Болевой – может возникать как спонтанно, так и при воздействии неноцицептивных раздражителей (аллодиния, гипералгезия).

4. Синдром – устойчивая совокупность ряда симптомов, взаимосвязанных между собой.

Несмотря на утверждение А. Pare о том, что он вылечил короля Карла IX, почти четыре столетия спустя поиск и разработка эффективных средств лечения КРБС продолжается [1, 40].

Эпидемиология КРБС

КРБС является относительно редким заболеванием. По данным литературы, частота КРБС составляет в США 20,57 на 100 000, в Нидерландах – 26,2 на 100 000 населения [26, 58]. Переломы или хирургические вмешательства в анамнезе отмечают 80–85% пациентов, незначительные травмы – 10%, у 5–10% болевой синдром

возникал спонтанно. КРБС первого типа встречается чаще, чем второго типа: 21 на 100 000 и 4 на 100 000 населения соответственно. Возраст больных составляет, как правило, от 40 до 60 лет [67]. Женщины подвержены развитию КРБС в 3–4 раза чаще, чем мужчины, при этом возникновение КРБС у женщин, как правило, происходит после менопаузы [26].

Наиболее распространенным иницирующим КРБС событием является перелом дистальных отделов предплечья, в частности перелом Коллиса¹ [51]. В недавнем многоцентровом когортном исследовании 596 больных после перелома лучевой кости КРБС I типа был выявлен у 14% пациентов [14].

В целом, по данным разных авторов, возникновение КРБС после перелома (независимо от локализации) встречается с частотой от 0,9% до 51% [14, 30].

Факторы риска

К факторам риска развития КРБС относятся непосредственно сама травма (независимо от ее степени и тяжести), иммобилизация конечности [47], а также центральное поражение ЦНС (инсульт, опухоли, травмы головного мозга, боковой амиотрофический склероз, менингит). Некоторые авторы считают, что к КРБС имеется генетическая предрасположенность [29].

Предположение о влиянии психологических факторов в качестве факторов риска (депрессия, соматизация, бессонница и др.) было оценено в работе А. Veerthuisen с соавторами [13], где исследовали 596 больных с переломами верхних конечностей. Авторы пришли к выводу, что ни один из психологических факторов не был связан с развитием КРБС. Полученные данные были подтверждены и в других работах [15, 27]. Таким образом, нарушение психики является следствием хронизации боли, а не предрасполагающим фактором развития КРБС.

Патофизиология КРБС

Патофизиологические изменения при КРБС включают воспалительный компонент, нарушения в периферической и центральной нервной системе, окислительный стресс.

¹ Перелом Коллиса – перелом лучевой кости в типичном месте.

Воспалительный компонент. Как показывают современные исследования, развитие КРБС связано с нейрогенным воспалительным процессом [52], обусловленным высоким уровнем брадикинина в плазме, увеличением уровня нейропептидов, высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6). Кроме того, установлено, что у пациентов с хронической болью имеется сниженная противовоспалительная активность. Метаанализ 15 исследований показал, что развитие острой стадии КРБС преимущественно связано с воспалением [52], которое обуславливает вазодилатацию, отек, повышенное потоотделение и гипералгезию [17]. Косвенным подтверждением этого является эффективность кортикостероидов при КРБС первого типа [31]. Провоспалительные цитокины и нейропептиды участвуют в периферической сенсibilизации [41].

Изменения симпатической нервной системы. Развитие при КРБС вегетативных нарушений (холодная цианотичная кожа конечности) связано с рефлекторной вазоконстрикцией, отражающей посттравматическую гиперактивность симпатической нервной системы [4]. В настоящее время признано, что влияние симпатической нервной системы проявляется на первых этапах заболевания снижением рефлекторной вазоконстрикции в зоне поражения [3]. Этот симптом связан с расширением периферических сосудов и может объяснить потепление кожи в пострадавшем регионе. Переход КРБС из острого состояния в хроническое, вероятно, связан с циркулирующими катехоламинами [21]. В ответ на гиперактивность симпатической нервной системы постепенно повышается чувствительность периферических адренорецепторов к циркулирующим катехоламинам, которые высвобождаются в ответ на психологический стресс или боль, что может способствовать усилению вазоконстрикции на поздних стадиях заболевания. Таким образом, заинтересованная конечность из теплой, опухшей и гиперемированной становится холодной и цианотичной, что у 10% пациентов приводит к симпатически поддерживаемой боли [7].

Пластичность периферической и центральной нервной системы. Определенную роль в патофизиологии КРБС играет периферическая сенсibilизация, которая способствует изменению функции, структуры, химического профиля и ответа нейронов в результате непрерывно высвобождающихся катехоламинов. Эти процессы активируют спинной мозг и, в конечном итоге, приводят к центральной сенсibilизации в результате повышенной чувствительности центральных структур [12]. В ряде исследований было установлено нарушение

коркового представительства пораженной конечности [44, 55]. Авторы высказали мнение о том, что сенсомоторный дефицит связан с неадекватной нейропластичностью головного мозга.

Окислительный стресс. Длительные симпатические нарушения приводят к изменению микроциркуляции: нарушаются питание тканей, функции эндотелия, снижается ацетилхолин-индуцированная вазодилатация, в результате чего возникает тканевая гипоксемия и ацидоз, обуславливающие прогрессирование накопления свободных радикалов и окислительного стресса [59]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование показало защитный эффект антиоксиданта витамина С после перелома предплечья при наложении гипса или хирургического лечения в отношении развития КРБС [75]. Однако окончательного ответа на вопрос, является окислительный стресс причиной или следствием КРБС, нет.

Клинические проявления КРБС

Основные проявления КРБС, лежащие в основе диагностических критериев, заключаются в развитии болевого синдрома в пределах одной конечности (чаще в дистальных ее отделах): ощущение жжения, ноющие или ломящие боли в сочетании с сенсорными нарушениями (гипералгезия в 100%, аллодиния – в 30% случаев), а также вегетативно-трофических расстройств: отек (у 81% пациентов) [18], изменение окраски кожных покровов, локальное изменение кожной температуры, нарушение потоотделения (у 55% пациентов) [51], изменение скорости роста ногтей и волос [18], локальный остеопороз [68] и брадикинезия или акинезия (у 77 % пострадавших) [60].

Указанные явления развиваются в различные временные отрезки, что позволяет выделять стадии в течении КРБС [5]:

- первая (острая) стадия, которая длится 2–3 мес. после травмы;
- вторая (разгар) стадия – от 3 до 6 мес;
- третья (исход) стадия, которая длится от 6 мес. до нескольких лет.

Часто симптомы КРБС I типа появляются через несколько дней или недель после травмы, как правило, в дистальном отделе конечности, реже – через месяц после травмы. Как правило, поражается только одна конечность, иногда бывает двустороннее поражение (4–5%) и еще реже — поражение 3 или 4 конечностей.

Первая стадии заболевания характеризуется болевым синдромом различной интенсивности. Боль носит ломящий, пульсирующий, жгучий характер, усиливается при пальпации и движении, перемене погоды, при волнении, под действием чрезмерных тепловых

раздражителей. Без лечения боль становится постоянной, ноющей, вынуждает пациента фиксировать конечность повязкой или поддерживать здоровой рукой, может распространяться с дистальных отделов на всю конечность, плечевой сустав, а в ряде случаев – на соответствующую половину тела. У больного нарушается сон, возникает сомнение в выздоровлении.

Вазомоторные нарушения проявляются отеком, гиперемией и повышением температуры кожи. Отек развивается на тыльной стороне кисти (стопы) и нижней трети предплечья (голени), как правило, массивный, вначале тестообразный, но впоследствии становится плотным.

Болевой синдром в период иммобилизации конечности может указывать на возникновение этого осложнения.

Некоторые пациенты жалуются на боль в конечности без выраженного отека или изменения цвета кожи, и до сих пор продолжается дискуссия о том, есть или нет у этих пациентов КРБС. В любом случае это очень похожая патология, которая, вероятнее всего, требует лечения аналогичного терапии КРБС.

Во второй стадии интенсивность болевого синдрома снижается, увеличивается ригидность суставов кисти (стопы), возникают контрактуры в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах. Для этой стадии характерны изменения кожи: гипертрофия, потеря эластичности, первоначальная гиперемия сменяется бледностью или цианотичностью, постепенно нарастают сухость, атрофия, глянцеvitость, часто в сочетании с гиперкератозом и гипертрихозом.

В третьей стадии наступает атрофия всех тканевых структур с контрактурами суставов, в тяжелых случаях – фиброзный анкилоз мелких суставов кисти (стопы).

Характерным признаком КРБС являются четко выраженные на всех стадиях невротические жалобы: эмоциональная неустойчивость, возбудимость и склонность к депрессии, вплоть до возникновения суицидальных мыслей. Распространенность депрессии отмечается с частотой от 31 % до 96% [15].

Выделяют три клинических варианта течения КРБС [8]:

- 1) дистальный (синдром Зудека),
- 2) распространенный (синдром Стейнброккера – «плечо – кисть»),
- 3) проксимальный (шейно-плечевой).

Психологически переход острой боли в хроническую включает три стадии.

Первая стадия связана с естественными эмоциональными реакциями (страх, тревога, беспокойство и др.), вызванными восприятием боли во время острой фазы.

Во второй стадии, при сохранении болевого синдрома в течение 2–4 мес., возникают поведенческие и психологические реакции в виде депрессии (ощущение беспомощности) и стресса (раздражительность, соматизация). Эти изменения связаны с постоянным дискомфортом, безысходностью и чрезмерным вниманием к боли, что становится доминантой в жизни этих пациентов. На этой стадии депрессивная симптоматика значительно возрастает и становится устойчивой.

Третья стадия наступает при окончательном принятии пациентом роли больного: психологические нарушения фиксируются в поведении. Характерным признаком хронизации боли является формирование так называемого болевого поведения – пациент начинает избегать исполнения своих обычных семейных, профессиональных и социальных обязательств. Получение пациентом инвалидности или другой материальной компенсации может стать мощным стимулом к тому, чтобы не стремиться к выздоровлению.

В недавних исследованиях установлено, что у 65% пациентов с КРБС имеются когнитивные нарушения [42], в частности геминеглект² [38].

Диагностика КРБС

Диагностика КРБС преимущественно основана на клинической картине. Каких-либо биомаркеров или «золотого стандарта» диагностики КРБС на сегодняшний день нет [25, 45].

Первые попытки выработки научно обоснованных диагностических критериев КРБС были предприняты в 1988 г. на конференции Schloss Rettershof (Германия) [65] и окончательно были приняты на конференции IASP в 1994 г. [64] Комитетом по классификации хронической боли IASP [48].

Диагностические критерии КРБС Международной ассоциации по изучению боли:

- 1) наличие инициирующих боль вредных факторов или иммобилизации в анамнезе;
- 2) длительная боль – аллодиния или гипералгезии, причина которых несоизмерима интенсивности боли;

² Геминеглект – игнорирование пациентом половины своего тела.

3) наличие отека, изменений кровотока кожи или нарушение сомоторной активности в области боли;

4) диагноз исключается при существовании условий, которые могли бы объяснить другие причины боли и дисфункции.

Помимо диагностических критериев, было предложено выделять два типа КРБС: тип I – без признаков повреждений нервов и тип II – с признаками повреждения крупного нерва. Кроме того, выделили КРБС III типа, к которому следует относить все случаи, не соответствующие клиническим диагностическим критериям I и II типов.

Эти диагностические критерии КРБС в определенной степени внесли существенный вклад в более глубокое понимание патогенеза и улучшили клиническую диагностику, унифицировали подходы в научно-исследовательской работе и возможность сравнения результатов исследований, полученных в различных медицинских центрах, однако их использование носило спорадический характер.

Было показано, что использование правила «два из четырех признаков» привело к диагностике КРБС с чувствительностью 0,70 и специфичностью 0,94 и вероятности точного диагноза КРБС в 80% [33]. Однако в этих критериях отсутствовала оценка моторных нарушений.

В 2004 г. в Будапеште согласительная рабочая группа рекомендовала новые диагностические критерии, которые получили название будапештских критериев (табл. 1).

Для диагностики КРБС необходимо наличие двух из четырех критериев, что обеспечивает чувствительность 0,94 и специфичность 0,36 [20].

Диагностические критерии были разработаны в двух версиях – клинической и научно-исследовательской. Научно-исследовательская версия, предложенная в качестве инструмента проведения клинических испытаний, отличается от клинической лишь формулировкой 2-го пункта, а именно, «жалобы на наличие, по меньшей мере, одного симптома в каждой из 4 следующих категорий», а не «в 3 из 4 следующих категорий», как в клинической версии.

Будапештские критерии КРБС [34]

Критерий	Признак
1	Длительная боль, несоизмеримая полученному повреждению
2	Наличие хотя бы одного из четырех симптомов: – сенсорные: гипералгезия и/или аллодиния; – вазомоторные: признаки температурной асимметрии и/или изменения окраски кожных покровов и/или ее асимметрии; – судомоторные: отек и/или изменения потоотделения и/или асимметрия потоотделения; – моторные/трофические: уменьшение объема движений и/или развитие двигательной дисфункции (слабость, тремор, дистония) и/или трофические изменения (волос, ногтей, кожи).
3	Доказательства в момент осмотра, по крайней мере, одного признака из следующих: – сенсорные: признаки гипералгезии (булавочные пробы) и/или аллодинии (при легком прикосновении и/или глубоком нажатии и/или движении сустава); – вазомоторные: признаки температурной асимметрии и/или изменения окраски кожных покровов и/или ее асимметрии; – судомоторные: признаки отека и/или изменения потоотделения и/или асимметрии потоотделения; – моторные/трофические: признаки уменьшения объема движений и/или двигательной дисфункции (слабость, тремор, дистония) и/или трофических изменений (волос, ногтей, кожи)
4	Нет другого диагноза, объясняющего вышеуказанные признаки и симптомы

Согласительная группа IASP отметила, что на основе новых критериев около 15% пациентов с ранее диагностированным КРБС не укладываются в этот диагноз и предложила ввести понятие «КРБС III типа», т.е. тех больных, у которых болевой синдром не мог быть объяснен любыми другими заболеваниями. Кроме того, было указано на необходимость объективизации критериев для КРБС I типа (без признаков значительного повреждения нерва) и КРБС II типа (с признаками значительного повреждения нерва) в связи с размытостью понятия «значительное повреждение нерва». Отмечено, что ЭМГ, используемая для объективизации повреждения нерва, неоправданно болезненна, а также то, что верификация подтипов может не иметь клинической значимости или влияния на выбор специфического метода лечения. Было принято решение о временном сохранении трех типов КРБС до получения результатов дополнительных исследований.

В целом диагностика типа КРБС является ситуационной и в определенной степени определяется причиной, вызвавшей болевой синдром (табл. 2).

Таблица 2

Причины КРБС		
КРБС I типа	КРБС II типа	КРБС III типа
Травма конечности	Синдромы сдавления	Церебральные инсульты
Переломы, вывихи, растяжения	Туннельные синдромы	Опухоли головного мозга
Фасциит, бурсит, лигаментит	Радикулопатии	ЧМТ
Тромбозы вен и артерий	Плексопатии	Травма спинного мозга
Васкулит	Невропатии	Сирингомиелия
		Рассеянный склероз

Дифференциальную диагностику КРБС следует проводить с такими состояниями, как локальная патология (перелом, вывих), травматический вазоспазм, лимфодема, болезнь Рейно, облитерирующий тромбангит, эритромегалия, тромбоз глубоких вен, диабетическая невропатия (табл. 3).

Таблица 3

Критерии дифференциального диагноза КРБС		
Критерий	КРБС I типа	КРБС II типа
Этиология	Любое повреждение	Частичное поражение нерва
Локализация	Дистальная часть конечности	Любой периферический участок
Расширение зоны патологического процесса	Часто	Редко
Спонтанная боль	Часто Преимущественно глубокая	Облигатный симптом Преимущественно поверхностная
Механическая аллодиния	У большинства пациентов, тенденция к распространению	Всегда в зоне поражения нерва

Критерий	КРБС I типа	КРБС II типа
Вегетативные симптомы	В дистальных отделах, тенденция к распространению	В зоне поражения нерва
Моторные нарушения	В дистальных отделах	
Сенсорные нарушения	В дистальных отделах, тенденции к распространению	

Лечение КРБС

Первая конференция по выработке консенсуса по лечению КРБС прошла в Малибу (Калифорния) в 1997 г. [63].

Было принято решение, что основной целью лечения является главным образом восстановление функции с медикаментозной поддержкой, блокадами периферических нервов и психотерапией.

Принцип функционального восстановления основывается на постепенном и неуклонном прогрессировании физических нагрузок (например, увеличение веса сумки, носимой в руке, или нагрузки на нижнюю конечность).

При неподдающейся лечению аллодинии целесообразно использовать блокаду соответствующих нервов. Преодоление кинезофобии возможно путем использования психотерапевтических методов, имеющих цель показать пациенту, что движение не обязательно приводит к негативным последствиям.

Вместе с тем рекомендации, принятые в Малибу, выявили некоторые новые проблемы. Во-первых, несмотря на рекомендации применения специфических лечебных методик (физиотерапевтических, медикаментозных, анестезиологических, психотерапевтических), данные относительно оптимальной последовательности и продолжительности их применения не приводятся. Во-вторых, принятые алгоритмы рекомендовали обязательное прохождение всеми пациентами каждой стадии лечения в течение не менее 2 недель, что представляется трудновыполнимым при лечении КРБС. В-третьих, в рекомендациях отмечено, что медикаментозная терапия, интервенционные методики и психотерапия должны использоваться только в качестве терапии резерва при отсутствии функционального восстановления.

В 2001 г. на конференции в Миннеаполисе (США) рекомендации, принятые в Малибу, были пересмотрены. В результате пересмотра утверждены алгоритмы, базирующиеся на реабилитационных мероприятиях, купировании болевого синдрома и психотерапевтической поддержке, которые должны быть использованы одновременно.

Таким образом, обеими экспертными группами, в Малибу и Миннеаполисе, была признана особая значимость и важность функционального восстановления. Болевой синдром рассматривался как вторичный относительно функционального восстановления, а его лечение определяют вид, интенсивность и последовательность терапевтических мероприятий с целью достижения основной цели – функционального восстановления.

Недавно для лечения КРБС был предложен индивидуальный интегрированный междисциплинарный подход, включающий четыре основных компонента: образование, реабилитацию, психологическую поддержку и медикаментозное лечение (рис. 1).

На первом этапе лечение в основном относится к острой боли и по большей части заключается в «пассивных» методиках (качественная аналгезия в ранний период после повреждения). К ним относятся вытяжение, тепло, лед, различные манипуляции, адекватная фармакотерапия (аналгетики). Инструкции и просвещение, а также простые психологические внушения о том, что острая боль преодолима — это все, что необходимо на первичном этапе.

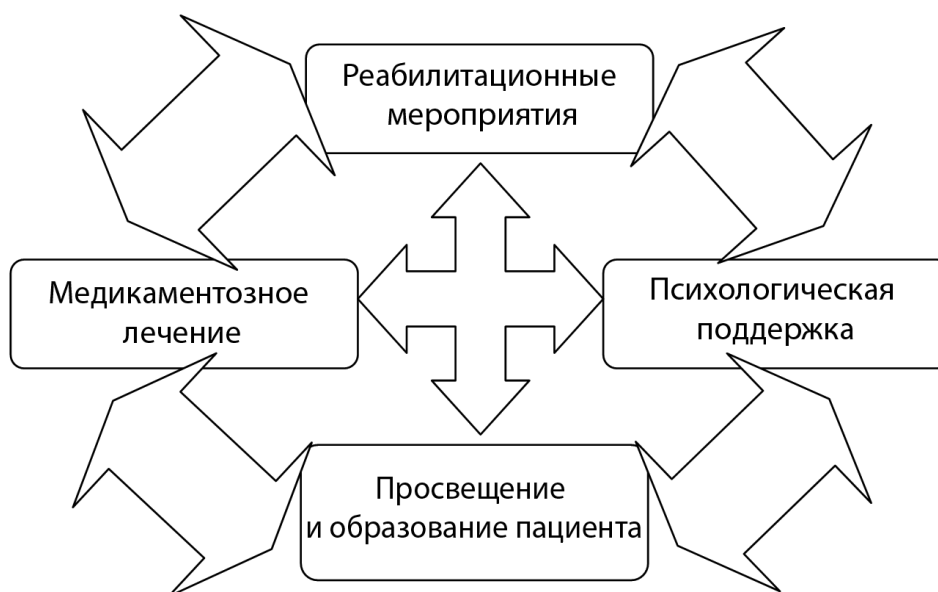


Рис. 1. Основные компоненты лечения КРБС [32]

На втором этапе рекомендовано восстановительное лечение, предназначенное для тех пациентов, которые еще не способны вернуться к работе, поскольку нормальный процесс выздоровления, по их мнению, еще не завершен. Оно проводится в процессе перехода от первичного лечения к возвращению к привычному образу жизни и предназначено для облегчения этого перехода, то есть для профилактики стойкой утраты трудоспособности. Лечение направлено на предупреждение прогрессирования детренированности и развития психологических барьеров для возврата к работе. Пациентам, у которых затягивается выздоровление, на этом этапе может потребоваться специализированное психологическое вмешательство.

На третьем этапе медицинская помощь представляет собой комплексное индивидуализированное интенсивное лечение, предназначенное для пациентов со стойкой нетрудоспособностью. В целом отличие от вторичной помощи заключается в лекарственных назначениях (антидепрессанты и антиконвульсанты), интенсивности терапии, в характере применяемой психотерапевтической помощи.

Фармакотерапия КРБС

Для лечения КРБС использовались такие препараты, как антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, кортикостероиды, бисфосфонаты, кальцитонин, опиоиды, адреноблокаторы, капсаицин и др. Одним из наиболее полных и подробных исследований в этой области является метаанализ [36]. Тем не менее научных данных, подтверждающих эффективность фармакотерапии КРБС, немного.

Анализ данных литературы и наш собственный опыт показывают, что в большинстве случаев хороший эффект достигается сочетанием рациональной комбинированной медикаментозной терапии (комбинации препаратов различных классов) с реабилитационными мероприятиями.

Противосудорожные средства

Габапентин является одним из наиболее эффективных и наиболее часто назначаемых препаратов для лечения КРБС. В работе *M.G. Serpell* [62] показано, что габапентин обеспечивает значительный или умеренный эффект через восемь недель после начала лечения. Габапентин назначают по 300 мг на ночь с увеличением на 300 мг в неделю. При необходимости дозу увеличивают до 1200–3600 мг.

Прегабалин (лирика) назначается внутрь по 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Длительность курса прегабалина – 8–13 нед. При назначении габапентиноидов следует учитывать вероятность развития побочных эффектов.

Начальная доза дулоксетина (симбалта) – 60 мг/сут. При необходимости суточную дозу увеличивают до максимальной – 120 мг/сут в 2 приема. Длительность курса – до 8 нед.

Другой антиконвульсант, карбамазепин, существенно уменьшал интенсивность боли по сравнению с плацебо [35]. Препарат назначается по 100 мг два раза в день с увеличением дозы по 100 мг до достижения 400–800 мг/сут.

Антидепрессанты

Применение трициклических антидепрессантов при лечении нейропатической боли описано во многих публикациях [9, 72]. Анальгетический эффект препаратов этой группы объясняется, в частности, их действием на серотонинергические и норадренергические тормозящие пути. Для терапии КРБС трициклические антидепрессанты используются менее чем у 20% пациентов [27]. Систематические обзоры по лечению КРБС антидепрессантами отсутствуют [53].

Начальная суточная доза amitriptyline при приеме внутрь составляет 50–75 мг (25 мг в 2–3 приема), затем дозу постепенно увеличивают на 25–50 мг до получения желаемого эффекта. Оптимальная суточная терапевтическая доза составляет 150–200 мг (максимальная часть дозы принимается на ночь).

Кортикостероиды

Положительный эффект кортикостероидов в отношении боли, отека и потливости при лечении КРБС отмечен в ряде публикаций [53, 68], однако на практике гормоны редко используются в клинической практике [28]. Определенным ограничением длительного использования препаратов этой группы является потенциальная вероятность развития тяжелых побочных эффектов.

Пульс-терапия стероидами (60–80 мг/сут. в течение 2 недель) показала эффективность при лечении КРБС на ранних сроках. При остром КРБС преднизолон по 10 мг 3 раза в день внутрь улучшал клиническое состояние у 75% пациентов. При снижении дозы кортикостероидов интенсивность боли возвращалась ни исходный уровень. Клинический опыт показал, что применение кортикостероидов у пациентов с КРБС длительностью 6 мес. и более малоэффективно.

С учетом имеющихся данных, при лечении больных с КРБС можно рекомендовать применение коротких курсов пероральных глюкокортикоидов на ранних стадиях заболевания, сопровождающихся выраженным воспалительным процессом.

Кетамин

Внутривенное введение субанестетических доз кетамина значительно уменьшало интенсивность болевого синдрома [53]. В качестве антагониста NMDA рецепторов кетамин представляет особый интерес из-за его потенциальной способности препятствовать центральной сенсibilизации [12].

Кетамин при пероральном введении имеет биодоступность 15–30%. Считается, что действующим началом в этой ситуации является метаболит кетамина – норкетамин. Начальная доза – 10 мг 4 раза в день с увеличением на 5–10 мг ежедневно. Максимальная суточная доза – 100 мг. Поскольку препарат обладает чрезвычайно горьким вкусом, перед приемом его разводят в сладком соке.

Кетамин в изотоническом растворе натрия хлорида можно вводить парентерально. Максимальная суточная составляет 600 мг в день, при подкожной инфузии начальная доза – 50–150 мг в день. Описаны случаи непрерывной подкожной инфузии кетамина в течение 3–5 дней при титровании дозы от 100 мг до 500 мг в сутки.

При внутривенном введении доза составляет 30–50 мг в течение 4 часов, причем в случае отсутствия желаемого эффекта дозу увеличивают на 30%. Есть сообщения об использовании кетамина подкожно длительностью более одного года. Для подтверждения высокой эффективности кетамина при КРБС требуются дальнейшие исследования.

Бисфосфонаты

Назначение бисфосфонатов эффективно при КРБС, связанном с воспалением [68]. На фоне препаратов этой группы отмечено снижение воспаления, уменьшение интенсивности боли, степени отека и увеличение двигательной активности [46]. Бисфосфонаты эффективны как при ранних, так и при поздних стадиях КРБС [23]. В комплексе лечения КРБС применяют алендронат (фосамакс) внутрь по 40 мг ежедневно в течение 8 недель или в виде внутривенной инфузии (7,5 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида) ежедневно в течение 3 дней, клодронат (бонефос) по 300 мг внутривенно в течение 10 дней, памидронат (памифос) 60 мг внутривенно однократно. Тем не менее оптимальные дозы препаратов и продолжительность лечения требуют уточнения [42].

Кальцитонин

Кальцитонин, назначаемый внутримышечно или подкожно по 100 МЕ в день, обладает анальгезирующим эффектом за счет выброса β -эндорфинов, а также способствует предотвращению остеопороза [16]. Несмотря на теоретическое обоснование, результаты применения кальцитонина для лечения КРБС противоречивы [53]. Авторы систематического обзора, включающего более 40 публикаций, пришли к выводу о том, что доказательства эффективности кальцитонина отсутствуют и необходимы дальнейшие исследования для установления места этого препарата в лечении КРБС [68].

Опиаты

В исследовании M. de Mos с соавторами [28], основанном на лечении 102 пациентов с КРБС, установлено, что на ранних стадиях синдрома в 21% случаев назначали опиоиды. Имеется только одно плацебо-контролируемое рандомизированное исследование лечения КРБС I типа пероральным назначением морфина у 43 пациентов, которым ранее проводилась стимуляция спинного мозга [35]. Существенного снижения интенсивности болевого синдрома при назначении морфина по сравнению с плацебо выявлено не было. Более того, в группе с применением морфина частота побочных эффектов была на порядок выше, чем в группе плацебо. Достаточных доказательств в отношении эффективности морфина в снижении болевого синдрома не найдено [53]. Крупные исследования эффективности других опиоидов, кроме морфина, для лечения КРБС отсутствуют. Кроме того, следует помнить о побочных эффектах при назначении опиоидов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При умеренных болях в сочетании с вегетативными нарушениями и отеком целесообразно проведение короткого (2–3 нед.) курса лечения НПВП (ибупрофен, вольтарен, мовалис). При интенсивных болях применение этих препаратов малоэффективно [66]. Применение простых анальгетиков (парацетамол, аспирин) и их комбинаций с другими препаратами (кофеин, кодеин) эффективно лишь на время их приема. Эти средства не должны назначаться при КРБС длительно.

Миорелаксанты

Такие миорелаксанты, как баклофен, используемые у 3% пациентов, или сирдалуд (6–8 мг/сут.) могут быть полезным для лечения

КРБС [28]. Тем не менее считается, что имеется недостаточно научно обоснованных доказательств эффективности баклофена при лечении КРБС [53].

При явлениях отека, цианотичности кожных покровов конечности целесообразно назначение препаратов, улучшающих венозный отток (троксевазин 900 мг/сут., гливенол 1200 мг/сут., эскузан 2–3 драже в сутки). Эффективно использование вазодиллятора тадалафила (сиалиса) по 20 мг в день (курс 12 нед.). В комплексе терапии КРБС целесообразно применение витаминов (С и В), стимуляторов трофических и регенеративных процессов (румалон, алоэ, АТФ, ФИБС), анаболических гормонов. Последние (нероболит, ретоболит) рекомендуется применять в дозировке 1,0 мл внутримышечно с недельным интервалом, 5–6 инъекций на курс лечения. Для улучшения капиллярно-тканевого обмена применяют компламин, галидор, солкосерил, актовегин.

Регионарные блокады

Кохрановский обзор показал низкое качество доказательств того, что блокада звездчатого ганглия или поясничная симпатическая блокада местным анестетиком являются эффективными в снижении интенсивности боли. Это же относится и к регионарной внутривенной анестезии [51]. Кроме того, следует подчеркнуть, что блокады могут иметь положительный эффект у ограниченного числа пациентов, так как симпатически поддерживаемая боль имеется только у 10% больных КРБС [73].

Средства для наружного применения

Средства для наружного применения следует отличать от трансдермальных препаратов (например, пластырей с фентанилом). Наиболее часто (у 89% пациентов) используются пластыри с 5% лидокаином [28, 51]. Крем Эмла при КРБС используют реже [11]. Лидокаиновые пластыри и крем Эмла эффективны при аллодинии. На ранних стадиях при наличии воспалительного компонента доказана эффективность диметилсульфоксида [12, 76]. При холодной с цианотичным оттенком коже отмечено положительное действие N-ацетилцистеина [54].

Таким образом, с точки зрения доказательной медицины, для лечения КРБС эффективны кортикостероиды, противосудорожные средства, бисфосфонаты и кетамин. Неоднозначными являются рекомендации по использованию опиоидов, кальцитонина и антидепрессантов, а также симпатических блокад.

Относительно недавно предложенные хирургические методы лечения КРБС, такие как симпатэктомия, электростимуляция спинного мозга, внутричерепная нейростимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, требуют детального изучения [51].

Ампутация

Доказательств эффективности ампутации пораженной конечности немного. В исследовании Н.К. Krans-Schreuder с соавторами [39] показано, что из 21 пациента с КРБС I типа 20 подтвердили, что качество их жизни после ампутации улучшилось, при этом рецидив КРБС отмечен у 25% пациентов.

Психотерапия

Поскольку психотерапевтические методы эффективны при различных хронических болевых синдромах, то вполне вероятно, что они будут полезны и при лечении КРБС [21]. Одной из целей психотерапии является развитие способности больного контролировать боль, активно участвовать в ее лечении, а также в мероприятиях по реабилитации. Направленную психотерапию необходимо начинать на 6–8-й неделе после развития заболевания [19]. В нескольких исследованиях психологического воздействия на больных КРБС показаны преимущества когнитивно-поведенческой терапии [19, 70], обучения релаксации с биологической обратной связью [51] и семейного воспитания [19]. Весьма важным представляется активная роль самого пациента и его семьи в лечении КРБС [51].

Физиотерапия

Функциональное восстановление является ключевой задачей реабилитации больных КРБС [51], которая достигается постепенным увеличением амплитуды движений путем трудотерапии, дифференцированных режимов двигательной активности [37]. Наиболее полно методы физиотерапии КРБС изложены в обзоре А.Е. Daly с соавтором [24]. Физиотерапия (электротерапия, мануальная терапия и др.) оказывает благотворное влияние на уменьшение боли, отека, мобильности и температуры кожи и будет эффективна при острых и хронических КРБС [74].

Зеркальная терапия

В середине 1990-х гг. V. Ramachandran с соавторами предложили метод зеркальной обратной связи для лечения фантомных болей [57].

Зеркальная терапия проводится по 10–15 мин несколько раз в день, каждая процедура выполняется до достижения пациентом ощущения (иллюзии) движения пораженной конечности как здоровой, длительность курса – несколько месяцев или 30-минутный сеанс один раз в день 5 дней в неделю.

Обязательным является отсутствие каких-либо дополнительных визуальных раздражителей (на руке не должно быть часов и колец), достаточный размер зеркала, в котором должна полностью отражаться здоровая конечность, в то время как пораженная конечность должна быть полностью скрыта (рис. 2).

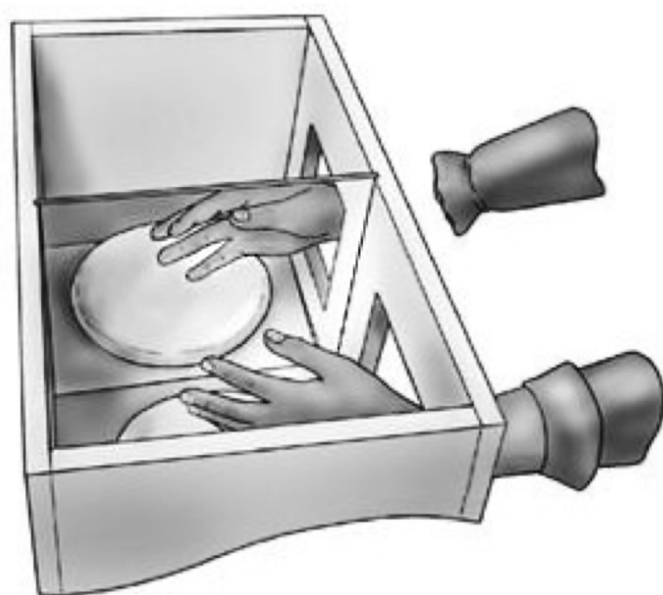


Рис. 2. Зеркальная терапия

Эффективность зеркальной терапии связывают с растормаживанием структурно сохранных, но функционально неактивных нейрональных сетей в моторных областях пораженного полушария, со стимуляцией моторного воображения с помощью визуальной обратной связи, активацией «зеркальных нейронов», задействованных как при выполнении действия, так и при наблюдении за ним, а также включением ипсилатерального кортикоспинального тракта [6].

Эффективность использования зеркальной терапии доказана при остром КРБС [22], тогда как при хроническом КРБС положительного эффекта не получено [50]. Зеркальная терапия – недорогой и доступный метод лечения КРБС, который может проводиться для ранней реабилитации как в клинике, так и на дому.

Постепенная двигательная визуализация (ПДВ)

ПДВ представляет собой трехступенчатую программу. На 1-й ступени пациентам во флеш-режиме показывают серию фотографий и просят быстро определить, является ли изображение левой или правой конечностью (активизация мозговых центров движения без физического перемещения конечности), на 2-й ступени пациенты воображают, что пораженная конечность движется, тогда как фактически она находится в удобном положении в покое (активация моторных участков коры головного мозга). 3-я ступень включает зеркальную терапию [56]. Каждый этап включает интенсивное повторение упражнения 3 раза в час каждый час бодрствования в течение двух недель, после чего переходят к следующему этапу. Длительность лечения – не менее 6 месяцев.

При лечении КРБС с использованием ПДВ наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома на 20–50% от исходных показателей [37, 49]. При этом отмечено, что интенсивная боль уменьшалась, тогда как боль средней интенсивности не менялась, а в некоторых случаях интенсивность боли даже нарастала [37]. Требуется дальнейшее изучение метода ПДВ для уточнения его места в лечении КРБС.

В последние годы предложены новые методы лечения КРБС: минимизация тела (призматические очки, перевернутый бинокль), различение тактильных стимулов, экспозиционная терапия, виртуальная реальность, однако их эффективность еще предстоит оценить. Дополнительными методами лечения КРБС являются акупунктура, пилатес, тай-чи, йога.

Прогноз

Благоприятный прогноз можно гарантировать только в том случае, если лечение начато рано, не позднее чем через 3 месяца после появления первых симптомов. Если же лечение не начать вовремя, то в результате изменений в нервах, мышцах и костях поражение может распространиться по всей конечности и может стать необратимым.

КРБС существенно влияет на качество жизни больных и может сохраняться в течение десятилетий. Большая часть пациентов (80%) на пике заболевания нетрудоспособны и только 27% из них могут вернуться к полноценной жизни [61]. При правильном лечении число благоприятных исходов с полным восстановлением функций составляет 25–30%. Наиболее поддающимся лечению является КРБС после

переломов костей (91%) и вывихов (78%). КРБС, вызванный другими причинами, излечивается в 55% случаев. В 25–40% случаев заболевание длится дольше 2 лет и оставляет осложнения типа контрактур, суставных анкилозов, потери мышечной силы и/или хронических болей. Неблагоприятный исход заболевания связан с образованием на ранних стадиях контрактур, моторных нарушений (дистония, тремор, спастика), отека в сочетании с психологическими отклонениями.

Диагностические критерии КРБС в ортопедии

Критерии Велдмана [71]

1. У пациента имеется не менее четырех из пяти следующих симптомов:

- необъяснимая боль диффузного характера;
- разница цвета кожи по сравнению с контралатеральной конечностью;
- диффузный отек;
- разница кожной температуры по сравнению с контралатеральной конечностью;
- ограниченная амплитуда движения.

2. Отмечается возникновение или прогрессирование указанных выше симптомов.

3. Распространение указанных выше симптомов за пределы области первичного поражения.

Критерии Аткинса [10]

Диагноз ставится при наличии следующих симптомов:

- 1) беспричинные боли жгучего характера, аллодиния и гиперпатия;
- 2) теплая гиперемированная сухая или холодная цианотичная влажная кожа. В обоих случаях – градиент температуры между конечностями;
- 3) отек;
- 4) ограничение подвижности суставов, связок и мягких тканей, развитие контрактуры, дистрофия ногтей.

Диагноз исключается при наличии состояния, которое могло бы объяснить вышеуказанные симптомы.

Краткий толковый словарь

Акинезия – невозможность произвольных движений или их изменения по силе, объёму, скорости вследствие анкилозов или болей.

Аллодиния – боль вследствие воздействия раздражений, обычно её не вызывающих. Аллодинию следует отличать от гипералгезии.

Биологическая обратная связь – комплекс процедур, в ходе которых человеку посредством внешней цепи обратной связи, организованной преимущественно с помощью компьютерной техники, зрительных, слуховых, тактильных и др. сигналов, предъявляется информация о состоянии и изменении тех или иных собственных физиологических процессов.

Брадикинезия – патологическое замедление движений, обычно с уменьшением их диапазона.

Гипералгезия – повышенная болевая чувствительность на раздражители, обычно вызывающие боль.

Гиперпатия – чувствительность, характеризующаяся повышением порога восприятия при нанесении раздражения с отсутствием точной локализации ощущений, имеющих неприятный характер, склонностью к иррадиации и длительной последствием.

Депрессия – психическое расстройство, характеризующееся триадой: снижением настроения и утратой способности переживать радость, нарушениями мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее и т.д.) и двигательной заторможенностью. При депрессии снижена самооценка, наблюдается потеря интереса к жизни и привычной деятельности.

Зудека синдром (атрофия Зудека) – болевой синдром, возникающий после травмы конечностей, сопровождающийся длительными вазомоторными, трофическими нарушениями и остеопорозом.

Каузалгия – интенсивная жгучая боль в зоне иннервации частично поврежденного периферического нерва, содержащего большое число симпатических вегетативных волокон.

Кинезофобия – боязнь движения.

Когнитивные нарушения – снижение памяти и умственной работоспособности по сравнению с исходным уровнем.

Нейропатическая (нейрогенная) боль – вид хронического болевого синдрома, обусловленный поражением периферической или центральной нервной системы либо заболеванием, поражающим какие-либо чувствительные нервы или центральные ганглии.

Нейропластичность – способность нейронов и нейронных сетей в мозге изменять связи и поведение в ответ на новую информацию, в частности сенсорную стимуляцию.

Периферическая нейропатическая боль – боль, возникающая при повреждении периферической нервной системы – от спинномозговых корешков до нервных окончаний.

Соматизация – один из механизмов психологической защиты человека, проявляющийся в повышенном внимании к собственному здоровью и самочувствию и приводящий к возникновению дискомфортных телесных ощущений, а при их длительном существовании – нарушений со стороны внутренних органов.

Стейнброккера синдром – вариант рефлекторной симпатической дистрофии, характеризующийся болью и ограничением подвижности в плечевом суставе с последующим присоединением вегетативно-трофических нарушений в области кисти и лучезапястного сустава (диффузных болей в руке, диффузного отека кисти, вазомоторных изменений кожи кисти и пальцев). Может возникать как осложнение инфаркта миокарда, инсульта, опухоли мозга, травмы, герпеса, артрита плечевого сустава, остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Судомоторные нарушения – нарушения потоотделения.

Центральная боль – боль, вызванная повреждением или дисфункцией структур ЦНС (травма, инсульт, приобретенные или врожденные заболевания головного и/или спинного мозга).

Литература

1. Баховудинов А.Х., Подолужный В.И., Панов А.А., Ланшаков В.А. Прогнозирование вероятности формирования комплексного регионарного болевого синдрома при переломе лучевой кости в типичном месте. Сибирский медицинский журнал. 2010; 25(1):51-56.
2. Бурьянов А.А. Преимущества комбинированной фармакотерапии при лечении комплексного регионарного болевого синдрома. Український ревматологічний журнал. 2013; (4): 23-33.
3. Жулев Н.М., Жулев С.Н., Лалаян Т.В., Осетров Б.А. Невропатии: руководство для врачей; 2005. 416 с.
4. Иваничев Г.А., Абашев А.Р., Старосельцева Н.Г., Сафиуллина А.А. Комплексный регионарный болевой синдром – новые подходы в оценке механизмов развития. Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. 2013; 45 (3):10-20.
5. Котенко В.В., Ланшаков В.А. Посттравматическая дистрофия руки. М.: Медицина; 1987. 128 с.
6. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012; 6(4): 36-42.
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Комплексный региональный болевой синдром – клиника, диагностика, лечение. Клиницист. 2013; 1: 41-46.
8. Ягджян Г.В., Абраамян Д.О., Григорян Б.Э. Синдром Зудека. Комплексный регионарный болевой синдром I Типа. Ереван; 2004. 18 с.
9. An update on the drug treatment of neuropathic pain. Part 1: antidepressants. Drug Ther. Bull. 2012; 50: 114-117.
10. Atkins R.M. Principles of complex regional pain syndrome. In: Fractures in Adults. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Attal N., Brasseur L., Chauvin M., Bouhassira D. Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. Pain. 1999;81:203-209.
12. Azari P., Lindsay D.R., Briones D., Clarke C., Buchheit T., Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. CNS Drugs. 2012; 26: 215-228.
13. Beerthuisen A., Stronks D.L., Huygen F.J., Passchier J., Klein J., Spijker A.V. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1) – a prospective multicenter study. Eur. J. Pain. 2011; 15: 971-975.
14. Beerthuisen A., Stronks D.L., Van't Spijker A., Yaksh A., Hanraets B.M., Klein J., Huygen F.J. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. Pain. 2012; 153: 1187-1192.
15. Beerthuisen A., Van't Spijker A., Huygen F.J., Klein J., de Wit R. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. Pain. 2009; 145: 52-59.

16. Bickerstaff D.R., Kanis J.A. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br. J. Rheumatol.* 1991; 30: 291-294.
17. Birklein F., Schmelz M., Schifter S., Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology.* 2001; 57: 2179-2184.
18. Birklein F. Complex regional pain syndrome. *J. Neurol.* 2005;252: 131-138.
19. Bruehl S., Chung O.Y. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *Clin. J. Pain.* 2006; 22: 430-437.
20. Bruehl S., Harden R.N., Galer B.S. et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain.* 1999;81: 147-154.
21. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology.* 2010; 113: 713-725.
22. Cacchio A., De Blasis E., Necozone S., di Orio F., Santilli V. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(6):634-636.
23. Cossins L., Okell R.W., Cameron H., Simpson B., Poole H.M., Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur. J. Pain.* 2013;17: 158-173.
24. Daly A.E., Bialocerkowski A.E. Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review. *Eur. J. Pain.* 2009;13(4):339-353.
25. de Boer R.D., Marinus J., van Hilten J.J., Huygen F.J., van Eijs F., van Kleef M., Bauer M.C., van Gestel M., Zuurmond W.W., Perez R.S. Distribution of signs and symptoms of complex regional pain syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *Eur. J. Pain.* 2011; 15: 830.
26. de Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J., Dieleman J.P., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain.* 2007; 129:12-20.
27. de Mos M., Huygen F.J., Dieleman J.P., Koopman J.S., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain.* 2008; 139:458-466.
28. de Mos M., Huygen F.J., van der Hoeven-Borgman M., Dieleman J.P., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. Referral and treatment patterns for complex regional pain syndrome in the Netherlands. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 816-825.
29. de Rooij A.M., de Mos M., Sturkenboom M.C., Marinus J., van den Maagdenberg A.M., van Hilten J.J. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur. J. Pain.* 2009; 13: 171-177.
30. Demir S.E., Ozaras N., Karamehmetoğlu S.S., Karacan I., Aytakin E. Risk factors for complex regional pain syndrome in patients with traumatic extremity injury. *Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg.* 2010; 16: 144-148.
31. Fischer S.G., Zuurmond W.W., Birklein F., Loer S.A., Perez R.S. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain.* 2010; 151: 251-256.

32. Goebel A. Management of adult patients with long-standing complex regional pain syndrome *Pain Manag.* 2013;3(2):137-146.
33. Harden R.N., Bruehl S., Galer B.S. et al. Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain.* 1999;83:211–219.
34. Harden R.N., Oaklander A.L., Burton A.W., Perez R.S., Richardson K., Swan M., Barthel J., Costa B., Graciosa J.R., Bruehl S. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines. *Pain Med.* 2013; 14: 180-229.
35. Harke H., Gretenkort P., Ladleif H.U., Rahman S., Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 488-495.
36. Hempenstall K., Nurmikko T.J., Johnson R.W., A'Hern R.P., Rice A.S. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005;2:e164.
37. Johnson S., Hall J., Barnett S., Draper M., Derbyshire G., Haynes L., Rooney C., Cameron H., Moseley G.L., de C Williams A.C., McCabe C., Goebel A. Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: failure to improve pain. *Eur. J. Pain.* 2012; 16: 550-561.
38. Kolb L., Lang C., Seifert F., Maihöfner C. Cognitive correlates of “neglect-like syndrome” in patients with complex regional pain syndrome. *Pain.* 2012; 153: 1063-1073.
39. Krans-Schreuder H.K., Bodde M.I., Schrier E., Dijkstra P.U., van den Dungen J. Amputation for long-standing, therapy-resistant type-I complex regional pain syndrome. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012; 94 (24) :2263-2268.
40. Lecours A., Piché M. Complex regional pain syndrome: From diagnosis to rehabilitation. *World J. Anesthesiol.* 2014; 3(1): 46-60.
41. Li W., Shi X., Wang L., Guo T., Wei T., Cheng K., Rice K., Kingery W., Clark J. Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2013; 154: 1224-1236.
42. Libon D.J., Schwartzman R.J., Eppig J., Wambach D., Brahin E., Peterlin B.L., Alexander G., Kalanuria A. Neuropsychological deficits associated with Complex Regional Pain Syndrome. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2010; 16: 566-573.
43. Mackey S., Feinberg S. Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.* 2007; 11: 38-43.
44. Maihöfner C., Handwerker H.O., Neundörfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology.* 2004; 63: 693-701.
45. Maihöfner C., Seifert F., Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 649-660.
46. Manicourt D.H., Bresseur J.P., Boutsen Y., Depreux G., Devogelaer J.P. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3690-3697.

47. Marinus J., Moseley G.L., Birklein F., Baron R., Maihöfner C., Kingery W.S., van Hilten J.J. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 637-648.
48. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
49. Moseley G.L. Graded motor imagery for pathologic pain: A randomised controlled trial. *Neurology.* 2006, 67: 2129-2134.
50. Moseley G.L., Gallace A. Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain.* 2008; 138: 7–10.
51. O’Connell N.E., Wand B.M., McAuley J., Marston L., Moseley G.L. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 4: CD009416.
52. Parkitny L., McAuley J.H., Di Pietro F., Stanton T.R., O’Connell N.E., Marinus J., van Hilten J.J., Moseley G.L. Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013; 80: 106-117.
53. Perez R.S., Zollinger P.E., Dijkstra P.U., Thomassen-Hilgersom I.L., Zuurmond W.W., Rosenbrand K.C., Geertzen J.H. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* 2010; 10: 20.
54. Perez R.S., Zuurmond W.W., Bezemer P.D., Kuik D.J., van Loenen A.C., de Lange J.J., Zuidhof A.J. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain.* 2003; 102: 297-307.
55. Pleger B., Tegenthoff M., Ragert P., Förster A.F., Dinse H.R., Schwenkreis P., Nicolas V., Maier C. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 425-429.
56. Pollard C. Physiotherapy management of complex regional pain syndrome. *New Zealand J. Physiotherapy.* 2013; 41(2): 65-72.
57. Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Cobb S. Touching the phantom limb. *Nature.* 1995; 377: 489–490.
58. Sandroni P., Benrud-Larson L.M., McClelland R.L., Low P.A. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain.* 2003; 103: 199-207.
59. Schattschneider J., Hartung K., Stengel M., Ludwig J., Binder A., Wasner G., Baron R. Endothelial dysfunction in cold type complex regional pain syndrome. *Neurology.* 2006; 67: 673-675.
60. Schilder J.C., Schouten A.C., Perez R.S., Huygen F.J., Dahan A., Noldus L.P., van Hilten J.J., Marinus J. Motor control in complex regional pain syndrome: a kinematic analysis. *Pain.* 2012; 153: 805-812.
61. Schwartzman R.J., Erwin K.L., Alexander G.M. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin. J. Pain.* 2009; 25: 273-280.
62. Serpell M.G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002; 99: 557-559.
63. Stanton-Hicks M., Baron R., Boas R. et al. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin. J. Pain.* 1998; 14: 155–166.
64. Stanton-Hicks M., Janig W., Hassenbusch S. et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995; 63: 127–133.

65. Stanton-Hicks M. Pain and the sympathetic nervous system. Boston: Kluwer; 1990.
66. Stengel M., Binder A., Baron R. Update on the diagnosis and management of complex regional pain syndrome. *Adv. Pain Manage.* 2007;(3):96-104.
67. Taha R., Blaise G.A. Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: role of oxidative stress. *Can. J. Anaesth.* 2012; 59: 875-881.
68. Tran de Q.H., Duong S., Bertini P., Finlayson R.J. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57: 149-166.
69. van Hilten J.J., van de Beek W.J., Vein A.A. et al. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology.* 2001;56 (12):1762–1765.
70. Veizi I.E., Chelimsky T.C., Janata J.W. Complex regional pain syndrome: what specialized rehabilitation services do patients require? *Curr. Pain Headache Rep.* 2012; 16:139-146.
71. Veldman P.H., Reynen H.M., Arntz I.E., Goris R.J. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet.* 1993;342:1012–1016.
72. Verdu B., Decosterd I., Buclin T., Stiefel F., Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs.* 2008; 68:2611-2632.
73. Wilson P.R., Stanton-Hicks M., Harden R.N. CRPS: current diagnosis and therapy. Seattle: IASP Press; 2005. 328 p.
74. Zečević Luković T., Ristić B., Jovanović Z., Rančić N., Ignjatović Ristić D., Cuković S. Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity - how efficient physical therapy and rehabilitation are. *Med. Glas (Zenica).* 2012; 9: 334-340.
75. Zollinger P.E., Tuinebreijer W.E., Breederveld R.S., Kreis R.W. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89: 1424-1431.
76. Zuurmond W.W., Langendijk P.N., Bezemer P.D., Brink H.E., de Lange J.J., van loenen A.C. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1996; 40: 364-367.

Подписано в печать 06.10.14 г.
Объем 2 печ. л.

Формат 60×84¹/₁₆
Тираж 50 экз.

Заказ _____

Отпечатано в ООО "Литография"
СПб., Днепропетровская ул., д. 8