



# Комплексный региональный болевой синдром: возможности антирезорбтивных лекарственных средств

Е.Г. Зоткин

Адрес для переписки: Евгений Германович Зоткин, ezotkin@mail.ru

*Комплексный региональный болевой синдром (КРБС) обычно развивается после травмы или хирургических вмешательств. Исследования показывают, что диагноз КРБС ставится достаточно поздно. При прогрессировании заболевания боль становится постоянной и интенсивной. Затем развиваются двигательные и трофические нарушения, а болезнь становится рефрактерной к простым анальгетикам, антиконвульсантам, антидепрессантам, симпатическим блокадам. При этом патогенетическая терапия способствует быстрому выздоровлению. В статье рассмотрены возможности современных лекарственных средств, используемых для лечения болевого синдрома.*

**Ключевые слова:** комплексный региональный болевой синдром, диагностика, лечение, кальцитонин

**К**омплексный региональный болевой синдром (КРБС) – это патологическое состояние, характеризующееся длительно существующим болевым синдромом в сочетании с несколькими клиническими признаками – чувствительными (аллодиния, гипералгезия, дизестезия), моторными и трофическими нарушениями. Указанные симптомы могут по-разному сочетаться и иметь разную степень тяжести – от умеренной до ярко выраженной. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра данный синдром указан в разделе «Другие ос-

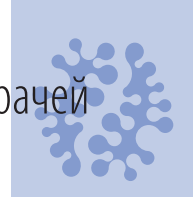
теопатии» (код М 89.0). К другим остеопатиям относят три нозологии: синдром «плечо – кисть», атрофию Зудека и симпатическую рефлекторную дистрофию.

## Вопросы терминологии

В зависимости от факторов, способствующих развитию КРБС, страны, в которой публикуется статья, или врачебной специальности данный синдром называли по-разному. Так, в англоязычной литературе чаще использовались термины «рефлекторная симпатическая дистрофия», в немецкой – «атрофия» или «синдром Зудека», во Франции отдавали предпочтение термину «альгодистро-

фия». Если устанавливалась связь с повреждением периферического нерва, называли каузалгией. В кардиологии – постинфарктной склеродактилией, в неврологии – периферическим трофоневрозом или симпатическим параличом Бабинского – Фромента. Реже употребляют такие термины, как альгонеуродистрофия, посттравматический остеопороз, переходящий остеопороз, синдром «плечо – кисть», нейротрофический ревматизм, рефлекторная нейро-сосудистая дистрофия и т.д.

В 1864 г. S.W. Mitchell подробно описал указанный симптомокомплекс, развившийся после повреждения периферических нервов. Он же впервые использовал термин «каузалгия» [1]. Характерные рентгенологические признаки (разрежение костной ткани) при некоторых воспалительных ревматических заболеваниях с быстро наступающей костной атрофией описал P. Sudeck в 1900 г. [2]. Автор использовал термин «острая трофоневртическая костная атрофия», отметив таким образом ведущую роль в патогенезе местных вегетативных нарушений. Позже данный клинико-рентгенологический синдром был подробно описан R. Leriche. Именно поэтому КРБС иногда называли синдромом Зу-



дека – Лериша. С середины XX в. наиболее распространенным стал термин «рефлекторная симпатическая дистрофия», отражающий гипотезу о ведущей роли симпатической нервной системы в развитии и поддержании стойкого болевого синдрома. К концу 1990-х гг. было установлено, что не у всех пациентов имеет место активация симпатической нервной системы. Симпатические блокады не всегда оказывают какое-либо существенное клиническое действие, дистрофические процессы развиваются не у всех пациентов.

Такое разнообразие трактовок не позволяло разработать эффективные методы лечения на основе доказательной медицины. Именно поэтому в 1994 г. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP) приняла решение об использовании термина КРБС, разделив заболевание на несколько фенотипов [3]. Рефлекторная симпатическая дистрофия была заменена на КРБС типа I, а каузалгия, при которой прослеживалась связь с повреждением периферических нервных стволов, – на КРБС типа II. В последнем случае повреждение нерва должно быть подтверждено электронной миографией. КРБС типа III включает заболевания с преимущественно центральными патогенетическими механизмами, которые развиваются после перенесенных инфарктов миокарда, инсультов, черепно-мозговых травм, опухолей и другой патологии головного или спинного мозга.

В 2001 г. В. Alvarez-Lario и соавт. отметили, что принятый консенсусом IASP термин не получил в научной литературе широкого распространения [4], предпочтительнее отдавалось термину «рефлекторная симпатическая дистрофия». В 2013 г. J. Todorova и соавт. проанализировали частоту употребления термина КРБС [5]. За 2001–2012 гг. его использовали в научных публикациях в 72,3% случаев. Больше всего

работ по КРБС публиковалось в специализированных журналах по боли и анестезиологии, затем по неврологии, реабилитации и внутренним болезням, реже по ортопедии и травматологии и ревматологии.

### Эпидемиология

Изучение эпидемиологии КРБС было затруднено из-за использования специалистами разных терминов, а также из-за того, что заболевание редко диагностируется в первичном звене здравоохранения. Несмотря на то что причиной КРБС могут быть различные факторы, чаще всего он развивается после травмы или хирургических вмешательств. Так, за два года наблюдения за 140 пациентами КРБС развился в 16% случаев после хирургических вмешательств, в 2,3–4% – артроскопии коленного сустава, в 2,1–5% – операций по поводу синдрома карпального канала, в 13,6% – хирургических операций на коленном суставе, в 0,8–13% – тотальной артропластики коленного сустава, в 7–37% – перелома лучевой кости и до 40% – после фасциэктомии при контрактуре Дюпюитрена [6].

### Клинические проявления

Основным и наиболее часто встречающимся симптомом КРБС является боль – 93% случаев [7]. При длительной боли у пациентов чаще появляются сенсорные нарушения (гипералгезия, аллодиния, гиперестезия), реже – вазомоторные симптомы (изменение цвета кожи и местной температуры). Развивающийся болевой синдром расценивается как отдельный вид нейропатической боли (интенсивная, длительная, пульсирующая, жгучая). Аллодиния (боль, развивающаяся в ответ на незначительное в обычных условиях раздражение, например механическое прикосновение) также относится к наиболее частому симптому – 90% случаев. Жгучая, мучительная боль распространяется за пределы зоны иннервации. Боль, как правило,

начинается с дистальных отделов конечностей, затем переходит на проксимальные отделы, иногда захватывает симметричную конечность. Она провоцируется физической нагрузкой, а также движением, давлением, чрезмерным теплом или холодом, иногда волнением. Часто наблюдается гиперпатия (отсроченная во времени после раздражения иррадиирующая жгучая боль) или дизестезия (болезненное ощущение при уколе).

Возможны трансформации преимущественно «теплого» КРБС (когда боль провоцируется теплом) в «холодный» КРБС (провокация холодом боли или побледнения и посинения кожи). В дальнейшем на первое место выходят трофические нарушения, а также расстройство движения, мышечный спазм или даже псевдопаралич. Тремор наблюдается в 49% случаев, а некоординированность движений – в 54% случаев. Активация симпатической нервной системы в виде гипергидроза встречается редко и не имеет диагностического значения.

### Диагностика

Диагностика КРБС основывается на использовании кластера клинических критериев, указывающих на наличие соматосенсорных, двигательных и трофических признаков болезни. Классификационные критерии включают проявления как нейропатического, так и других патофизиологических процессов. Каких-либо специфических тестов для диагностики КРБС не существует.

Рентгенография выявляет истончение кортикального слоя трубчатых костей и локальный остеопороз (диффузный или очаговый, так называемый пятнистый). Однако наиболее объективным методом является определение разницы температуры кожи на симметричных конечностях.

В 2003 г. IASP пересмотрела диагностические критерии КРБС (симптомы, на которые жалуется пациент, и признаки, выявленные

эндокринология



врачом при осмотре) [8]. Перечислим основные диагностические критерии:

- 1) длительная боль, несоизмеримая с провоцирующим событием;
- 2) указание на три симптома и более из перечисленных:

- ✓ чувствительные нарушения: гипестезия и/или аллодиния;
- ✓ вазомоторные нарушения: асимметрия температуры и/или изменение цвета кожи и/или асимметрия;
- ✓ отек и/или повышенное потоотделение;
- ✓ моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения (волосы, ногти, кожа);

- 3) наличие не менее двух признаков на момент обследования из перечисленных:

- ✓ чувствительные нарушения: гипестезия (при уколе иглой) и/или аллодиния (при легком прикосновении и/или глубоком надавливании и/или при движении в суставе);
- ✓ вазомоторные нарушения: асимметрия температуры и/или цвета кожи;
- ✓ отек и/или повышенное потоотделение и/или асимметрия;
- ✓ моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения (волосы, ногти, кожа);

- 4) отсутствие какого-либо другого заболевания, которое могло объяснить наличие данных признаков и симптомов.

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КРБС проводится с периферической нейропатией при аутоиммунной патологии или метаболических заболеваниях, радикулопатией, тоннельными синдромами, диабетической периферической нейропатией, посттравматической невралгией, односторонними сосудистыми поражениями. Пациенты с КРБС типа I, как правило, моложе ( $35 \pm 15$  лет) пациентов с КРБС типа II ( $54 \pm 15$  лет). КРБС типа I чаще развивается у женщин. В патологический процесс чаще вов-

лечены верхние конечности – 60% случаев [9].

Для исключения/подтверждения повреждения периферических нервов можно использовать методы визуализации (компьютерную и магнитно-резонансную томографию). Электромиография позволяет проводить дифференциальную диагностику с демиелинизирующими заболеваниями. Рутинные лабораторные исследования (клинические, биохимические) должны включать общий анализ крови плюс скорость оседания эритроцитов, определение уровней глюкозы, креатинина, аланинаминотрансферазы, белковых фракций, тиреоидных гормонов, гликированного гемоглобина.

#### Лечение

Многие исследователи показывают, что диагноз КРБС ставится достаточно поздно. При прогрессировании заболевания боль становится постоянной и интенсивной. Затем развиваются двигательные и трофические нарушения, а болезнь становится рефрактерной к простым анальгетикам, антиконвульсантам, антидепрессантам, симпатическим блокадам. При этом назначение патогенетической терапии способствует быстрому выздоровлению.

На сегодняшний день к препаратам, имеющим доказательную базу, относятся бисфосфонаты, кальцитонин, габапентин, глюкокортикостероиды, диметилсульфоксид (местно), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, иммуноглобулины (внутривенно); к препаратам, имеющим недостаточную доказательную базу, – нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы натриевых каналов.

*Кальцитонин* – полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, вырабатываемый преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной

железы. Основные эффекты кальцитонина – гипокальциемический и гипофосфатемический. Они реализуются за счет угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. В ходе применения кальцитонина в клинической практике выявлен анальгетический эффект, механизм которого до конца не ясен. Обсуждаются серотонинергический, катехоламинергический эффекты кальцитонина, его влияние на кальциевые каналы, фосфорилирование белков, продукцию эндорфинов, ингибирование циклооксигеназы.

Несколько клинических исследований, целью которых было изучение эффективности кальцитонина лосося, показали, что симптомы КРБС подверглись обратному развитию. Кальцитонин при подкожном или интраназальном применении в течение трех-четырех недель продемонстрировал разный эффект. В двух исследованиях достоверных различий между группами пациентов, получавших и не получавших кальцитонин, не было. Результаты двух других исследований доказали его эффективность [10, 11]. R. Perez и соавт. на основании результатов метаанализа рандомизированных клинических исследований сделали вывод: применение кальцитонина оказывает незначительный, но достоверный эффект в отношении болевого синдрома при КРБС [12].

Кальцитонин лосося для лечения различных остеопатий используется в клинической практике уже полвека. В настоящее время в России зарегистрирован аналог кальцитонина для интраназального применения – Вепрена (ООО «Натива», Россия, регистрационное удостоверение № ЛП 000017-261010). Вепрена может быть рекомендована при КРБС типа I в дозе 200 МЕ. Режим приема: ежедневно в течение двух-четырех недель. Возможно и более длительное применение (три-четыре месяца) при регрессе основных клинических симптомов КРБС.



**Бисфосфонаты.** За последние 20 лет были опубликованы данные пяти рандомизированных контролируемых исследований, а также нескольких открытых исследований по изучению эффективности бисфосфонатов при КРБС. Считают, что бисфосфонаты воздействуют на основные симптомы заболевания не столько за счет выраженного антирезорбтивного эффекта, сколько за счет подавления пролиферации и активации моноцитов и макрофагов, тем самым снижая продукцию фактора некроза опухоли альфа

и других провоспалительных цитокинов и ингибируя пролиферацию и рост кератиноцитов [13]. Показано, что бисфосфонаты оказывают более выраженный эффект на ранних стадиях КРБС. Положительное воздействие отмечено в отношении четырех бисфосфонатов: алендроната (внутривенно, не зарегистрирован в России, и внутрь по 40 мг ежедневно в течение 12–16 недель), клодроната (внутривенно в дозе 300 мг в течение 10 дней), памидроната (внутривенно в дозе 60 мг в течение трех дней).

### Заключение

Раннее применение лекарственных средств, обладающих антирезорбтивной активностью (кальцитонина и бисфосфонатов), при КРБС от нескольких недель до нескольких месяцев способствует уменьшению болевого синдрома и приводит к стойкой ремиссии заболевания. Следует также отметить, что лечение КРБС должно быть комплексным и учитывать наличие не только болевого синдрома, но и других нарушений: чувствительных, двигательных и трофических. ❁

### Литература

1. Mitchell S.W., Morehouse G.R., Keen W.W. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864 // Clin. Orthop. Relat. Res. 2007. Vol. 458. P. 35–39.
2. Sudeck P. Ueber die acute entzündliche Knochenatrophie // Arch. Clin. Chir. 1900. Vol. 62. P. 147–156.
3. Stanton-Hicks M., Jänig W., Hassenbusch S. et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy // Pain. 1995. Vol. 63. № 1. P. 127–133.
4. Alvarez-Lario B., Aretxabala-Arcibar I., Alegre-Lopez J., Alonso-Valdivielso J.I. Acceptance of the different denominations for reflex sympathetic dystrophy // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 60. № 1. P. 77–79.
5. Todorova J., Dantchev N., Petrova G. Complex regional pain syndrome acceptance and the alternative denominations in the medical literature // Med. Princ. Pract. 2013. Vol. 22. № 3. P. 295–300.
6. Pak T.J., Martin G.M., Magness J.L., Kavanaugh G.J. Reflex sympathetic dystrophy. Review of 140 cases // Minn. Med. 1970. Vol. 53. № 5. P. 507–512.
7. 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. Vol. 324. № 8878. P. 1012–1016.
8. Harden R.N., Bruehl S., Stanton-Hicks M., Wilson P.R. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome // Pain Med. 2007. Vol. 8. № 4. P. 326–331.
9. De Mos M., de Bruijn A.G., Huygen F.J. et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study // Pain. 2007. Vol. 129. № 1–2. P. 12–20.
10. Braga P.C. Calcitonin and its antinociceptive activity: animal and human investigations 1975–1992 // Agents Actions. 1994. Vol. 41. № 3–4. P. 121–131.
11. Bickerstaff D.R., Kanis J.A. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy // Br. J. Rheumatol. 1991. Vol. 30. № 4. P. 291–294.
12. Perez R.S., Kwakkel G., Zuurmond W.W., de Lange J.J. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials // J. Pain Symptom Manag. 2001. Vol. 21. № 6. P. 511–526.
13. Pappagallo M. Bisphosphonate therapy for non-cancer pain // Adv. Pain Manag. 2007. Vol. 1. № 1. P. 19–23.

### Complex Regional Pain Syndrome: Opportunities of Antiresorptive Therapy

Ye.G. Zotkin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Yevgeny Germanovich Zotkin, ezotkin@mail.ru

*Complex regional pain syndrome (CRPS) usually develops after injury or surgery. Late diagnosis of CRPS is typical. Advanced disease is characterized by persistent and intensive pain. Then motor and trophic disturbances develop along with pain refractoriness to simple analgesics, anticonvulsants, antidepressants and sympathetic blocks. Nevertheless, in case of pathogenetic treatment, rapid recovery is possible. The article discusses modern therapeutic opportunities in pain syndrome.*

**Key words:** complex regional pain syndrome, diagnosis, treatment, calcitonin