

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-5-21>

НАУЧНЫЙ ОБЗОР



## Современные представления о комплексном регионарном болевом синдроме

А.Л. Петрушин<sup>1</sup>, Э.Э. Антипин<sup>2</sup>, С.В. Брагина<sup>2</sup>, М.П. Яковенко<sup>2</sup>, Н.А. Бочкарёва<sup>2</sup>, Н.И. Королёва<sup>2</sup><sup>1</sup> Карпогорская центральная республиканская больница, Архангельская обл., с. Карпогоры, Российская Федерация;<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) – многофакторная патология, характеризующаяся хронической болью, вегетативными нарушениями и двигательной дисфункцией. В данном обзоре рассматриваются механизмы развития КРБС, а также методы диагностики, лечения и профилактики. Кроме медикаментозного лечения и физической терапии освещены также вопросы интервенционных методик лечения КРБС. Наряду с симпатическими блокадами и различными методами абляции под ультразвуковым и флюороскопическим контролем предложены новая форма волны для нейростимуляции спинного мозга и новые цели стимуляции, такие как ганглии задних корешков спинного мозга.

**Ключевые слова:** комплексный регионарный болевой синдром; рефлекторная симпатическая дистрофия; интервенционные методы лечения боли; криоанальгезия; нейростимуляция спинного мозга.

### Как цитировать:

Петрушин А.Л., Антипин Э.Э., Брагина С.В., Яковенко М.П., Бочкарёва Н.А., Королёва Н.И. Современные представления о комплексном регионарном болевом синдроме // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2022. Т. 16. № 1. С. 5–21.

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-5-21>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-5-21>

REVIEW

## Current understanding of complex regional pain syndrome

Alexander L. Petrushin<sup>1</sup>, Eduard E. Antipin<sup>2</sup>, Svetlana V. Bragina<sup>2</sup>, Maxim P. Yakovenko<sup>2</sup>,  
Nadegda A. Bochkareva<sup>2</sup>, Natalia I. Koroleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karpogory central district hospital, Arkhangelsk region, Karpogory, Russian Federation;

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a multifactorial pathology characterized by chronic pain, autonomic disorders, and motor dysfunction. This review discusses the mechanisms of CRPS development, as well as methods of its diagnosis, treatment, and prevention. In addition to drug treatment and physical therapy, issues of interventional methods for the treatment of CRPS are also covered. Along with sympathetic blocks and various ablation techniques under ultrasound and fluoroscopic guidance, a new waveform for spinal cord stimulation and new stimulation targets such as dorsal root ganglia have been proposed.

**Keywords:** complex regional pain syndrome; reflex sympathetic dystrophysyndrome; interventional pain management; cryoanalgesia; spinal cord stimulation.

To cite this article:

Petrushin AL, Antipin EE, Bragina SV, Yakovenko MP, Bochkareva NA, Koroleva NI. Current understanding of complex regional pain syndrome. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2022;16(1):5–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-5-21>

Received: 9.02.2022

Accepted: 16.05.2022

Published: 24.06.2022

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) занимает особое место среди большого разнообразия хронических болевых синдромов. Его отличительными качествами являются сложный мультифакторный патогенез, комбинированный характер поражений, трудности диагностики, многокомпонентность структуры лечебных мероприятий и неопределённый прогноз. Механизмы развития заболевания выяснены далеко не полностью, диагностика основывается в основном на клинических данных, а результаты лечения далеко не всегда удовлетворяют как врачей, так и пациентов. Одним из основных провоцирующих факторов развития комплексного регионарного болевого синдрома являются переломы дистального отдела лучевой кости, представленные в когорте возрастных пациентов, так называемые остеопоротические переломы. В связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни и ростом абсолютного и относительного количества пожилых людей в общей популяции, можно прогнозировать рост пациентов, страдающих КРБС как осложнением данных переломов. Рост абсолютного числа заболевших в совокупности с неясным прогнозом и неопределённым эффектом от проводимой терапии превращает проблему КРБС из медицинской в социальную, разрешить её возможно лишь постоянно совершенствуя диагностику и лечебную стратегию.

**Целью** настоящего исследования являются систематизация и представление современных взглядов на механизмы развития, эпидемиологию, клинические проявления и лечебную стратегию при КРБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели выполнен поиск по базам данных PUBMED, GoogleScholar, eLIBRARY и CYBERLENINKA по ключевым словам: комплексный регионарный болевой синдром, рефлекторная симпатическая дистрофия, атрофия Зудека, посттравматические стрессовые расстройства и их английским аналогам. Предпочтение отдавалось публикациям за последние 10 лет. Исследования, опубликованные ранее, включались в обзор, если они содержали информацию, не отраженную в более поздних источниках. Из обзора исключены описания отдельных случаев и краткие рефераты статей, не содержащие полноценной информации о проведённом исследовании.

### История вопроса

Первые упоминания о симптоматике КРБС приписывают Амбруазу Паре, который, будучи персональным врачом французского монарха Чарльза IX, в 1557 г. описал развитие у своего суверена выраженного персистирующего болевого синдрома и контрактуру кисти после кровоизлияния. А. Паре указывал, что и раньше встречался с данной симптоматикой у раненых солдат [1]. Спустя почти 2 века J. Hunter представил пациента с мышечной атрофией после травмы конечности, причём наибольшие

изменения наблюдались на отдалённом расстоянии от травматического очага [2]. Первое детальное описание симптоматики КРБС принадлежит английскому хирургу A. Denmark, который в 1813 г. выполнил вынужденную ампутацию руки у пациента, страдавшего от сильных болей и гипотрофии конечности после перенесённого осколочного ранения [3]. Активное изучение данной патологии началось со второй половины XIX в., когда была определена её связь с изменениями периферической и симпатической нервной системы и был предложен термин «каузалгия». В 1900 г. P. Sudeck опубликовал описание рентгенографической картины каузалгии, которая с тех пор стала широко известной под термином «атрофия Зудека» [4].

После Второй Мировой войны, в связи со значительно возросшим количеством пострадавших с клиническими проявлениями различных неврологических и сосудистых расстройств, проблемы их распознавания, классификации и лечения начали изучаться более интенсивно. Этому способствовали и возросшие возможности аппаратной диагностики. Для выяснения причины патологических расстройств, развивающихся на фоне механической травмы, предлагались различные теории, их развитие связывалось с артериальным спазмом, мышечной ишемией и увеличением симпатической активности. Во второй половине XX в. появились множественные классификации и определения комплекса симптоматики, развивающейся после повреждений и заболеваний конечностей и характеризующейся хроническим болевым синдромом, неврологическими нарушениями и мышечной атрофией. Подобное обилие определений и классификаций с одной стороны свидетельствовало о возрастающем интересе исследователей, но с другой – в значительной степени затрудняло сравнительное изучение диагностических и лечебных методик, делая единые подходы к данной патологии невозможными. В 1993 г. Международная ассоциация по лечению боли (IASP) на консенсусной встрече в Orlando (Флорида, США) предложила обобщающий термин Комплексный регионарный болевой синдром, а также разделение его на два типа. Согласно определению IASP, КРБС 1-го типа, ранее известный как рефлекторная симпатическая дистрофия, вызывается травмой или заболеванием без повреждения нервного ствола, КРБС 2-го типа, ранее известный как каузалгия, ассоциируется с идентифицируемым повреждением нервного ствола в результате травмы или хирургического вмешательства [5]. Позже было отмечено, что у 15% пациентов с ранее установленным диагнозом КРБС клинические признаки не укладывались полностью в данные критерии, однако и не объяснялись другими причинами. Согласительной комиссией IASP было предложено выделить КРБС 3-го типа (или KRPSNOS), который чаще развивается на фоне поражений центральной нервной системы. В настоящее время под КРБС понимают патологическое состояние в виде хронического болевого синдрома, который развивается после воздействия повреждающего фактора

и не ограничивается зоной иннервации одного периферического нерва, при этом характер симптоматики явно не пропорционален первоначальному воздействию фактору.

## Эпидемиология

Данные о распространённости КРБС отличаются значительной вариабельностью в связи с разными условиями их изучения. В самом крупном на сегодняшний день американском популяционном исследовании выполнен анализ данных пациентов, госпитализированных в период с 2007 по 2011 г. (общее число более 33 млн), распространённость КРБС составила 0,07%. Популяционные факторы, ассоциированные с КРБС, включали женский пол, кавказскую национальность и наличие таких коморбидных состояний, как депрессия, наркотическая зависимость и головная боль [6]. В другом популяционном исследовании, включавшем данные на 6,5 млн пациентов за 2000–2012 гг., распространённость КРБС была значительно выше и составила 1,2%. Позитивная корреляция отмечена с женским полом, длительностью нетрудоспособности и состояниями с продолжительным болевым синдромом [7]. Наиболее частой причиной возникновения КРБС являются механическая травма, хирургическая агрессия и синдром запястного канала [8]. По данным анализа 1043 пациентов, чаще всего с КРБС ассоциировались переломы (42%), ушибы и растяжения (21%) и хирургические вмешательства (12%). Синдром запястного канала был провоцирующим фактором у 7%, также у 7% явного триггерного фактора выявить не удалось [9]. Одной из основных причин развития КРБС 1-го типа являются переломы дистального отдела лучевой кости, по данным K. Koval, он осложняет течение от 3 до 10% травмированных пациентов [10]. Данные других исследований свидетельствуют о меньшей распространённости КРБС у пациентов с переломами лучевой кости, согласно исследованию T.J. Crijns и соавт, она не превышает 0,19% [11]. Однако, учитывая значительную распространённость данных переломов, общее число пациентов, страдающих КРБС, весьма значительно. КРБС развивается у 2–5% пациентов с повреждениями периферических нервов и у 13–70% пациентов с гемипарезами [12]. Факторами риска развития КРБС также являются менопауза, наличие в анамнезе мигрени, остеопороз, бронхиальная астма и приём ингибиторов АПФ [12]. Верхняя конечность поражается чаще нижней. В травматологии дополнительным риском является излишне тугая внешняя фиксация и иммобилизация конечности в нефизиологическом положении [12]. В настоящее время исследуется связь КРБС с системной патологией соединительной ткани. Фибромиалгия строго и независимо ассоциируется с КРБС, увеличивая риск его развития в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой [11].

## Патогенез

Патогенез КРБС характеризуется влиянием множества факторов и во многом остаётся неясным. В настоящее время считается доказанным, что ключевым фактором развития КРБС является аномальный ответ на травму с вовлечением в патологический процесс периферической и центральной нервной системы, иммунных и вазомоторных механизмов. Широкий спектр патологических изменений свидетельствует о системном, а не локальном характере всех звеньев патогенеза [12].

Течение КРБС характеризуется фазностью: острая, или тёплая, фаза сопровождается высвобождением провоспалительных модуляторов, хроническая, или холодная, – активацией кератиноцитов, остеобластов и остеоцитов [13, 14].

Согласно современным представлениям, пусковыми механизмами патогенеза являются воспаление и нарушение нейропептидных связей. Воспаление представляет естественный ответ на любое внешнее механическое вмешательство, будь то травма или хирургическая агрессия, но у пациентов с КРБС оно приобретает необычно выраженный и длительный характер [13, 14]. Избыточная активация иммунной системы вызывает пролиферацию кератиноцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Данные цитокины стимулируют иммунный каскад, следствием которого является гистамин-индуцированная вазодилатация, проявляющаяся гиперемией, локальной гипертермией, болью и отёком в первой фазе развития КРБС [15]. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют остеобласты и остеокласты, результатом чего являются постепенно развивающиеся остеопоротические изменения, характерные для хронической фазы КРБС [16].

Особую роль в патогенезе КРБС играет нейропатический ответ, также связанный с воспалением. Активация периферических ноцирецепторов М-волокон провоцирует трансмиссию болевого сигнала афферентно в дорзальные ганглии и эфферентно по направлению к поражённым тканям. Результатом обратной трансмиссии является выработка провоспалительных нейропептидов, включающих субстанцию Р и кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP) [17]. В одном из последних исследований указывается на существенную дегенерацию у пациентов с КРБС нервных волокон А- $\alpha$ , в то время как волокна А- $\sigma$  сохраняются. По мнению авторов, именно этой диспропорцией объясняется развитие аллодинии и гипералгезии [18].

Клиническая манифестация, выражающаяся в изменении цвета кожи и потоотделения, в настоящее время объясняется дисбалансом вегетативной нервной системы, наступающим вследствие повышенного влияния  $\alpha$ -1 адренергических рецепторов на кератиноциты и ноцирецепторы [19]. В норме симпатическая активация ведёт к высвобождению катехоламинов, таких как норадреналин, которые связывают  $\alpha$ -1 адренергические рецепторы,

вызывая вазоконстрикцию. У пациентов с КРБС наблюдается снижение уровня норадреналина в тканях поражённой конечности, но увеличение экспрессии других системных катехоламинов. В острой фазе КРБС угнетается активность симпатической нервной системы, что приводит к снижению циркуляции норадреналина [20]. В результате происходят дисрегуляция и сенсibilизация периферических  $\alpha$ -1 рецепторов, что приводит к вазодилатации, гиперемии и гипертермии поражённой конечности [21]. В хронической, или холодной, фазе КРБС продолжительная циркуляция провоспалительных цитокинов, включая эндотелин-1, приводит к избыточной активации симпатической нервной системы, увеличению уровня норадреналина и уменьшению экспрессии  $\alpha$ -1 рецепторов, что выражается в вазоконстрикции, развитию холодной и цианотичной конечности [20, 21].

Патологические изменения затрагивают не только периферическую, но и центральную нервную систему. Постоянная нервная активность после воздействия провоцирующего фактора вызывает эффект раздражения в задних рогах спинного мозга. Данный эффект, предположительно, передаётся с помощью нейропептидов глутамата и субстанции P, уменьшая порог ответа на механические и термические стимулы, что также провоцирует развитие аллодинии и гиперпатии. С течением времени в центральной нервной системе, так же как и в периферической, развиваются дегенеративные изменения. В исследовании F. DiPietro и соавт. установлено, что у пациентов с КРБС снижаются представительства поражённой конечности в соматотропных отделах коры головного мозга, это ведёт к моторной дисфункции и тактильным нарушениям при распознавании предметов, а также к уменьшению объёма движений и дистонии сгибателей запястья и пальцев кисти [22].

Существуют свидетельства аутоиммунного воздействия на патогенез формирования КРБС. Согласно данным клинических и экспериментальных исследований, при КРБС повышается уровень аутоантител в сыворотке, коже и других тканях [23]. Высказываются предположения о том, что эти антитела провоцируют боль путём сенсibilизации ноцицепторов. В экспериментальном исследовании U. Sutherland и соавт. сывороточные иммуноглобулины G пациентов с КРБС вводились лабораторным мышам, после чего у них наблюдалась гиперчувствительность к теплу и холоду. В этом же исследовании указывается на более высокий уровень иммуноглобулинов G у пациентов с КРБС и выраженной болью по сравнению с пациентами с умеренной и слабой болью [24]. Роль иммуноглобулинов M предположительно состоит в усилении болей путём прямого таргетированного воздействия, активации комплемента и выработки дополнительных антител [25]. В сыворотке пациентов с длительно протекающим КРБС выявлен повышенный уровень функционально активных антител с  $\alpha$ -1 адренэргетической,  $\beta$ -2 адренэргетической и M2 мускарин-угнетающей активностью. Отмечено,

что подобные антитела, будучи характерными для КРБС, отсутствуют при других состояниях, сопровождающихся хронической болью [26].

Генетические связи КРБС изучаются в течение многих лет, но до настоящего времени конкретных результатов не достигнуто. Отмечены предположительные семейные связи с тяжестью его течения. В настоящее время основное внимание исследователей сфокусировано на лейкоцитарной антигенной системе (HLA), гены которой, как выяснено, наиболее подвержены как гипер-(HLA-DRB1), так и гипорегуляции (HJA-DQB1). Отмечена повышенная экспрессия у пациентов с КРБС гена HJA-DQB1 В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами и макрофагами [27]. Однако прямых доказательных данных в пользу генетической предрасположенности к КРБС до настоящего времени не получено. Данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

Роль психологических факторов в развитии КРБС изучается в течение нескольких десятилетий, однако результаты исследований долго оставались противоречивыми. Психологический профиль не предрасполагает к развитию КРБС, однако может оказать влияние на интенсивность болевых ощущений и их хронизацию [28]. Выявлена связь между частотой посттравматических стрессовых расстройств и КРБС: она была выше, чем в контрольных группах [29]. Психологический стресс влияет и на степень прогрессирования КРБС. При наличии высокого уровня неудовлетворённости, страха перед болевыми ощущениями и чувства опустошённости характерно более тяжёлое его течение. Причиной, по предположениям некоторых авторов, является повышенный выброс катехоламинов, вызываемый отрицательными эмоциями, ведущий к усилению ноцицептивной чувствительности и адренергической симптоматики. Депрессия, избыточная негативная психологическая реакция на отрицательные стимулы провоцируют тяжёлое течение КРБС, т.к. приводят к увеличению провоспалительной активности цитокинов в ответ на болевую стимуляцию [30].

## Симптомы

Симптоматика КРБС обычно начинает проявляться в течение нескольких недель после травмы. В первой фазе, продолжающейся 2–3 мес, ведущим признаком является боль, отличающаяся непропорциональностью относительно первичного поражения и отсутствием дерматомного распределения. Вегетативные расстройства представлены отёком, который вначале носит мягкий тестообразный характер, но затем приобретает плотную индуративную форму. В начале развития КРБС характерно повышение местной температуры, кожная гиперемия, ускорение роста ногтей и волос [30].

Через 3–6 мес интенсивность болевого синдрома может снижаться, но нарастает тугоподвижность суставов. По мере прогрессирования заболевания рост ногтей и волос замедляется, ногти становятся ломкими, появляется

и нарастает мышечная слабость. Понижается температура кожи, в результате чего формируется «холодная конечность». Характерными признаками являются изменения кожи: гипертрофия, потеря эластичности. Кожная гиперемия сменяется бледностью и цианотичным окрашиванием [30]. Болевой синдром провоцируется механическим и термальным раздражением или психологическими факторами [5] (рис. 1).

Через 6 и более мес наступает атрофия всех тканевых структур с контрактурами суставов, которые постепенно прогрессируют до анкилозов [5, 30].

## Диагностика

В 2003 г. на консенсусной конференции IASP в Будапеште согласительная комиссия представила диагностические критерии КРБС, которые используются до настоящего времени и известны как будапештские критерии. Критерии включали 4 категории признаков:

- 1-й категорией являлась длительная боль, несоответствующая полученному повреждению;
- 2-й – наличие сенсорных, судомоторных и моторно-трофических признаков, ощущаемых самим пациентом;
- 3-й – наличие этих же признаков, выявляемых при объективном исследовании;



**Рис. 1.** КРБС 2-го типа у пациента 81 г., через 20 лет после травматической плечевой плексопатии. Клинически проявляется сгибательными контрактурами локтевого и лучезапястного суставов, деформацией пальцев кисти, трофическими расстройствами кожи, болевым синдромом и выраженной аллодинией (наблюдение автора)

**Fig. 1.** Type 2 CRPS in a 81-year-old patient, 20 years after traumatic brachial plexopathy. It is clinically manifested by flexion contractures of the elbow and wrist joints, deformity of the fingers, trophic skin disorders, pain syndrome and severe allodynia (author's observation)

4-й – отсутствие другого заболевания с вышеуказанными признаками.

Диагноз КРБС считался подтвержденным при наличии 2 из 4 критериев.

В 2019 г. на согласительной конференции в Валенсии будапештские критерии были переработаны и уточнены [31]. Современная трактовка будапештских критериев представлена в таблице.

Чувствительность будапештских критериев как диагностического инструмента составляет 99%, специфичность – 41–68% [5].

Из инструментальных методов диагностики наиболее часто используется сравнительная термометрия, разница температурных показателей со здоровой конечностью в 1° является одним из важных диагностических критериев. Однако температурный дифференциал не коррелирует

**Таблица.** Современная интерпретация будапештских критериев  
**Table.** Modern interpretation of the Budapest criteria

Для диагностики КРБС необходимо наличие критериев А–D
<b>А.</b> Персистирующая боль, диспропорциональная провоцирующим событиям
<b>В.</b> Наличие как минимум одного субъективного признака в 3 и более категориях
<b>С.</b> Наличие как минимум одного объективного признака в 2 и более категориях
<b>Д.</b> Отсутствие другой более вероятной патологии с данными признаками
<i>Субъективные признаки</i>
<b>Категория 1.</b> Аллодиния к лёгкому прикосновению/поглаживанию кисточкой; и/или температурным раздражителям, и/или глубоким соматическим раздражениям, и/или движениям в суставах, и/или гипералгезия при покалывании
<b>Категория 2.</b> Вазомоторные изменения. Температурная асимметрия и/или изменения/асимметрия окраски кожи
<b>Категория 3.</b> Судомоторные изменения/отёк. Отёк и/или изменения/асимметрия потоотделения
<b>Категория 4.</b> Моторные/трофические изменения. Уменьшение объёма движений и/или моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония), и/или трофические нарушения волос, ногтей, кожи
<i>Объективные признаки</i>
<b>Категория 1.</b> Аллодиния к лёгкому прикосновению/поглаживанию кисточкой, и/или температурным раздражителям, и/или глубоким соматическим раздражениям
<b>Категория 2.</b> Вазомоторные изменения. Температурная асимметрия и/или изменения/асимметрия окраски кожи
<b>Категория 3.</b> Судомоторные изменения/отёк. Отёк и/или изменения/асимметрия потоотделения
<b>Категория 4.</b> Моторные/трофические изменения. Уменьшение объёма движений и/или моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония), и/или трофические нарушения волос, ногтей, кожи

с выраженностью болевых ощущений [5]. Стандартная рентгенография демонстрирует картину «пятнистого остеопороза», однако данные изменения становятся отчетливыми не ранее 6–9 нед заболевания. Рентгенография чаще используется для исключения другой патологии, например, неправильно сросшихся переломов.

### Медикаментозная терапия

КРБС является хроническим прогрессирующим заболеванием, его ранняя диагностика и начало терапии во многом определяют прогноз. Учитывая многофакторный патогенез, современная лечебная стратегия требует мультидисциплинарного подхода и включает фармакологическую терапию, функциональные методы лечения, психологическую и профессиональную терапию и хирургические вмешательства.

Нестероидные противовоспалительные препараты традиционно используются при КРБС с целью снижения воспалительного ответа и уменьшения боли.

Кортикостероиды так же широко использовались ранее и применяются для лечения КРБС до настоящего времени. В РКИ высокого качества, включавшем 60 пациентов с КРБС 1-го типа, демонстрировался более высокий эффект от перорального приёма преднизолона по сравнению с нестероидным противовоспалительным препаратом (пироксикам) [32]. Однако терапия высокими дозами кортикостероидов не рекомендуется. В исследовании S. Barbalinardo и соавт. показано отсутствие эффекта от высоких дозировок преднизолона (100 мг в день) у пациентов с длительностью симптоматики более 3 мес [33]. Продолжительный приём кортикостероидов нежелателен ввиду их побочных эффектов. Эффективность кортикостероидов наиболее выражена в начальной стадии КРБС, когда основную роль в патогенезе играет воспалительный компонент [5].

Бисфосфонаты довольно часто используются в лечении КРБС, хотя доказательная база по их эффективности ограничена несколькими небольшими РКИ [5]. Точный механизм действия бисфосфонатов остаётся неясным, предполагается, что они играют роль в модуляции медиаторов воспаления, а также способствуют пролиферации и миграции клеток костного мозга [13, 14, 34]. Метаанализ, включавший 4 РКИ с общим числом 181 пациент, отметил существенный эффект и безопасность бисфосфонатов в лечении пациентов с КРБС [35].

Ещё одним из наиболее часто используемых препаратов в практике лечения КРБС является габапентин, хотя его доказательная эффективность так же основана на небольшом количестве исследований. В настоящее время вопрос о выборе габапентина в качестве одного из компонентов фармакотерапии в значительной степени основывается на предпочтениях и клиническом опыте специалистов [5].

В последнее время в связи с появлением новых данных о молекулярных и клеточных механизмах развития КРБС стали изучаться новые фармакологические средства, предназначенные для целенаправленного

воздействия на звенья его патогенеза. Одним из таких препаратов, использование которого начато в последние годы, является налтрексон, антагонист  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов, показавший эффективность при лечении хронических болевых синдромов, не связанных со злокачественными новообразованиями. В малых дозах налтрексон ингибирует микроглиальную активацию, в конечном итоге уменьшая воспалительный ответ [36].

Другим препаратом, эффективность которого при КРБС в настоящее время активно изучается, является ботулинтотоксин А (ВТХ-А). Последние исследования демонстрируют эффективность ВТХ-А при мышечных и невропатических болях, рефрактерных к другим препаратам, существенно снижая уровень болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале [37].

Дискутабельным остаётся использование при хронических болевых синдромах препаратов на основе каннабиса. В последнем рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании признаётся статистически значимое снижение болей при использовании ингаляционных форм при хронических болевых синдромах, включая КРБС [38]. Однако широкое клиническое использование данных препаратов тормозят юридические основания, противоречия в путях введения и наличие выраженных побочных эффектов [39].

Среди перспективных направлений фармакологической терапии КРБС называют использование иммунодепрессантов и полидезоксирибонуклеотидов (PDRN). Последние исследования указывают на анальгетический эффект микофенолата [40], однако неясные механизмы действия и возможные побочные эффекты пока не позволяют его широкого клинического использования. PDRN относятся к группе репаратанов и регенерантов и используются в основном в эстетической медицине. Среди механизмов действия называют активизацию синтеза ДНК, стимуляцию клеточных рецепторов типа A2, обеспечение восстановления структуры и трофики соединительной ткани за счёт увеличения экспрессии сосудистого фактора роста. PDRN также обладают противовоспалительной активностью, уменьшая выработку провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 и увеличивая концентрацию противовоспалительного цитокина IL-10. Применение при КРБС пока ограничивается экспериментальными исследованиями, демонстрирующими положительный эффект влияния на аллодинию и активацию астроцитов [41].

Из наружных средств в комплексной терапии КРБС используются пластырь с 5% лидокаином и крем «Эмла», содержащий лидокаин и прилокаин. На ранних этапах развития КРБС могут быть эффективными аппликации димексида. На более поздних стадиях при холодной и цианотичной коже отмечено положительное местное действие N-ацетилцистеина [30].

Одной из новых неинвазивных процедур, используемых в арсенале лечебных мероприятий, является транскраниальная магнитная стимуляция, основанная

на воздействии магнитного поля на клетки головного мозга. Механизмы её остаются неясными, предполагается, что пульсовое воздействие магнитных волн ведёт к стимуляции клеток, влияя на их возбудимость. Эффект от магнитной стимуляции возникает через 30 с, достигает максимума через 15 мин и продолжается до 1 нед. Отдалённые результаты этого метода лечения пока не изучены [42].

Последние данные об аутоиммунных механизмах развития КРБС позволили использовать в комплексе лечебных мероприятий плазмаферез, применяемый ранее для лечения другой аутоиммунной патологии. В ретроспективном исследовании G.M. Alexander и соавт., включавшем 33 пациентов, 91% отметили существенное уменьшение болей [43].

### Психотерапия и физические методы лечения

Важным звеном в лечебном процессе является психотерапия, направленная на развитие способностей пациента контролировать боль, а также активно участвовать в мероприятиях по реабилитации. При проведении психотерапии значительная роль отводится не только самому пациенту, но и его близким [30].

Одна из ключевых задач в лечении КРБС – функциональное восстановление, достигаемое с помощью лечебной физкультуры и трудотерапии. В лечебной физкультуре преобладают методики, связанные с постепенным увеличением объёма и амплитуды движений и использованием режимов дифференцированной двигательной активности.

К методам физического воздействия, используемым в комплексной терапии КРБС 1-го типа, относятся:

- десенситизация, которая проводится пациентам с гиперестезией и аллодинией путём работы с материалами различной степени грубости, с водой различной температуры, печатанием на клавиатуре персонального компьютера и т.д.;
- постепенное повышение толерантности к нагрузкам;
- разработка как активных, так и пассивных движений. Следует уделять внимание как движениям в изолированном суставе, так и комбинированным движениям с участием нескольких суставов и групп мышц. Разработку движений осуществляют до умеренной боли [44].

Одним из методов реабилитации является зеркальная терапия, предложенная в конце 90-х гг. прошлого века для лечения фантомных болей. Позже данный метод стал использоваться при различных хронических болевых синдромах, в том числе и при КРБС. Суть метода состоит в расположении перед пациентом зеркала, отображающего здоровую конечность, при этом пациент, повернувшись в сторону больной конечности, выполняет здоровой различные моторные и сенсорные упражнения, и у него создаётся иллюзия движений и ощущений в поражённой конечности. Механизмы действия зеркальной терапии продолжают изучаться, среди них называют «переучивание» с помощью обратной связи и возможность

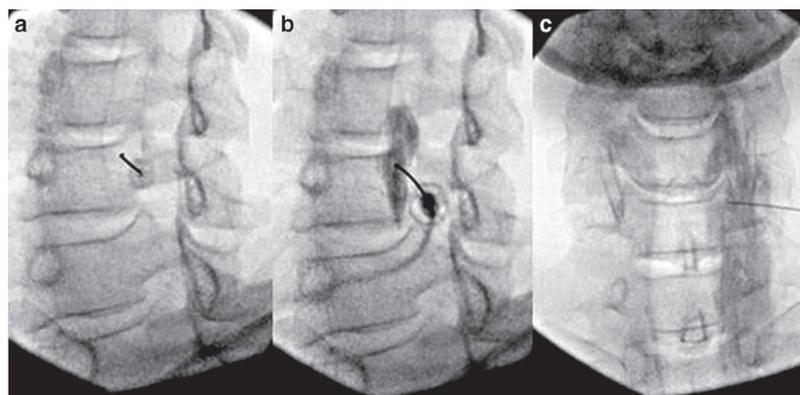
с помощью этой связи влиять на состояние сенсорной зоны соответствующего полушария головного мозга, роль «зеркальных нейронов», активирующихся как при выполнении действия, так и при наблюдении за этим действием и возможное задействование ипсилатеральных проводящих путей [45]. Новым направлением в лечении хронических болевых синдромов, в том числе КРБС, является использование виртуальной реальности. В пилотном исследовании В. Chau и соавт. использовался виртуальный симулятор кухни с кухонными принадлежностями. На экране монитора отображались виртуальные кисти участника, которыми он управлял при захвате и манипуляциях с различными предметами, выполняя работы по приготовлению различных блюд, уборке и т.д. В исследовании принимало участие 8 пациентов с КРБС и поражением верхней конечности, у всех отмечено уменьшение болевых ощущений и функциональный прогресс [46].

### Интервенционные методики

**Эпидуральная блокада.** Одним из преимуществ воздействия на эпидуральное пространство при лечении КРБС является возможность обеспечения длительной инфузии (и, следовательно, длительной симпатической блокады) через катетер. Кроме того, скорость эпидуральной инфузии можно медленно титровать в зависимости от ответа. Имеются сообщения о туннелированных эпидуральных катетерах, которые оставляли на месте на 6–12 нед без инфекции или осложнений [47]. Инфузия как местных анестетиков (при симпатической блокаде), так и опиатов (для контроля боли) является потенциальным вариантом лечения. Осложнения включают поверхностную инфекцию, эпидуральный абсцесс и смещение катетеров [47]. Это не лечение первой линии, но потенциально может быть альтернативой для рефрактерных и тяжёлых случаев КРБС до рассмотрения более постоянного варианта лечения, такого как стимуляция спинного мозга.

**Блокада звёздчатого ганглия.** Недавние результаты блокад симпатического нерва (звёздчатого ганглия и поясничного симпатического нерва) представляют собой варианты интервенционного лечения первой линии для пациентов с КРБС верхних и нижних конечностей соответственно. Рентгеноскопические методы поясничной симпатической блокады не претерпели существенных изменений на протяжении многих лет. Однако появились как новые рентгеноскопические, так и ультразвуковые подходы к блокаде звёздчатого ганглия. КРБС можно разделить на симпатически поддерживаемую боль и симпатически независимую боль. Это различие возможно объясняет, почему, несмотря на кажущуюся адекватной блокаду, не получается достаточно адекватной аналгезии [48].

Даже при использовании соответствующей техники степень фактической блокады симпатического узла может быть различной. Считается, что три классических признака синдрома Горнера (птоз, миоз и ангидроз) указывают



**Рис. 2.** Блокада звёздчатого ганглия под рентгеноскопическим контролем: а) косая проекция: игла касается кости на уровне С6 в месте соединения крючковидного отростка и тела позвонка; б) изображение, показывающее внесосудистое, внеинтратекальное распространение контраста; с) вид после введения местного анестетика [48]

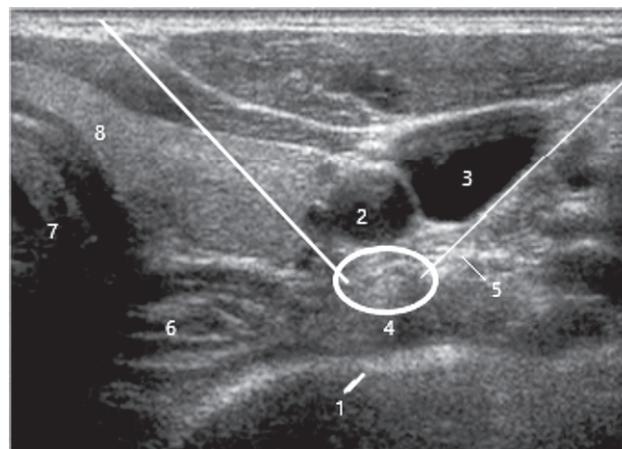
**Fig. 2.** Blockade of the stellate ganglion under fluoroscopic control: a) oblique projection: the needle touches the bone at the C6 level at the junction of the uncinat process and the vertebral body; b) image showing extravascular, extra-intrathecal spread of contrast; c) view after administration of local anesthetic [48]

на успешную симпатическую блокаду звёздчатого узла, но, как оказалось, они не обязательно означают, что были заблокированы звёздчатый ганглий и симпатический тонус верхней конечности. Дополнительными признаками успешной блокады являются повышение температуры кожи не менее чем на 2°. Цельсия в области поражённой верхней конечности и улучшение функции конечности. Тем не менее все клинические показатели кажутся недостаточно надёжными для прогнозирования эффективности. Уменьшение боли после первой блокады может предсказать значительное уменьшение боли после серии блокад [49].

Ультрасонография (УЗИ) позволяет визуализировать ключевые структуры мягких тканей, которые дают возможность точно разместить иглу для блокады. Анатомическими ориентирами для блокады звёздчатого ганглия являются сонная артерия, длинная мышца шеи и передний бугорок шестого позвонка (бугорок Шассиньяка) [50]. В отличие от флюороскопического доступа (рис. 2), конечной точкой УЗ-доступа не является контакт с костью. Целью является плоскость между латеральной частью длинной мышцы шеи сзади и предпозвоночной фасцией, покрывающей заднюю часть оболочки сонной артерии спереди. Существуют явные различия между конечными точками иглы при флюороскопическом и УЗ-доступе, который разделён длинной мышцей шеи. УЗ-подход нацелен на переднюю поверхность мышцы (рис. 3), тогда как рентгеноскопический подход нацелен на заднюю поверхность мышцы. Кроме того, прямая визуализация сосудов и мягких тканей сводит к минимуму риск случайного укола иглой и последующей травмы при ультразвуковом контроле. Дополнительным преимуществом использования УЗИ является то, что требуется меньший объём инъекции для создания той же степени блокады, что сводит

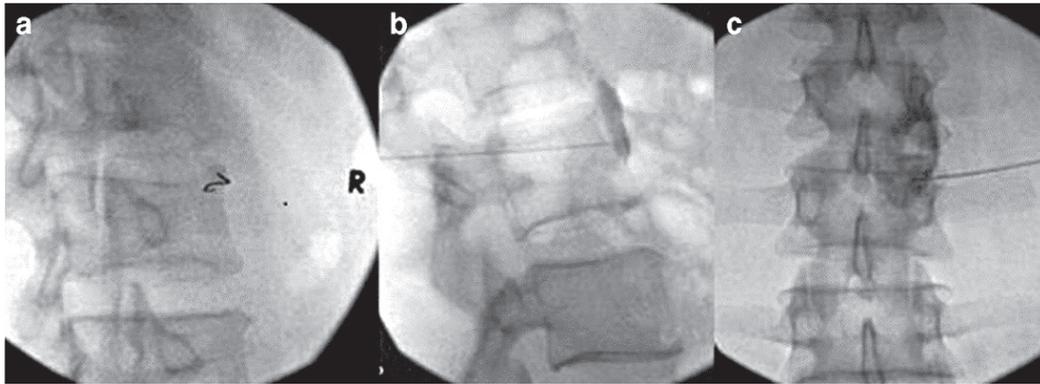
к минимуму любые необоснованные побочные эффекты введения местных анестетиков [51]. В целом под контролем УЗИ используется около 3 мл по сравнению с более чем 5 мл при рентгеноскопическом доступе.

**Поясничные симпатические блокады.** Для лечения КРБС нижних конечностей применяется поясничная симпатическая блокада. Поясничные симпатические ганглии



**Рис. 3.** Ультразвукассистированная блокада звёздчатого ганглия на уровне С7. Белая окружность – зона блокады; 1 – гиперэхогенная тень поперечного отростка С7; 2 – сонная артерия; 3 – яремная вена; 4 – длинная мышца шеи; 5 – превертебральная фасция; 6 – пищевод; 7 – трахея; 8 – правая доля щитовидной железы; белые прямые линии – направление иглы

**Fig. 3.** Ultrasound-assisted blockade of the stellate ganglion at the C7 level. White circle – blockade zone; 1 – hyperechoic shadow of the transverse process C7; 2 – carotid artery; 3 – jugular vein; 4 – long muscle of the neck; 5 – prevertebral fascia; 6 – esophagus; 7 – trachea; 8 – right lobe of the thyroid gland; white straight lines are the direction of the needle



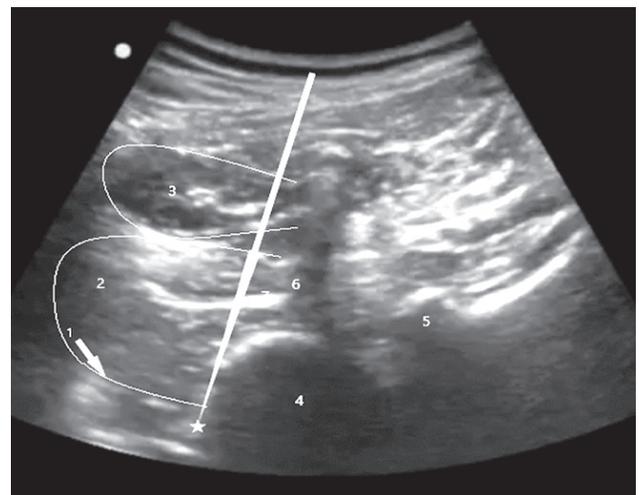
**Рис. 4.** Блокада поясничного симпатического ганглия под рентгеноскопическим контролем: *a* – кося проекция, игла контактирует с костью над поперечным отростком на уровне L3; *b* – вид сбоку, кончик иглы на переднем крае L3, превертебральное распространение контраста; *c* – вид спереди, контраст распространяется к средней линии L3 с дольчатым «облачным» рисунком [48]

**Fig. 4.** Blockade of the lumbar sympathetic ganglion under fluoroscopic control: *a* – oblique projection, the needle is in contact with the bone above the transverse process at the level of L3; *b* – lateral view, needle tip at the anterior margin of L3, prevertebral spread of contrast; *c* – anterior view, the contrast extends to the L3 midline with a lobed “cloudy” pattern [48]

расположены передне-латерально по отношению к телам поясничных позвонков рядом с поясничной мышцей. Может быть от 3 до 5 ганглиев, которые могут быть разделены или слиты. Анатомическое расположение поясничных симпатических ганглиев может сильно различаться у разных людей, исследования на трупах показали, что L3 является наиболее распространённым уровнем [51]. Поясничные симпатические блокады обычно выполняются на уровне L3 или на уровне L2 и L4. Был предложен новый подход для более прямого воздействия на область диска L2–3 посредством парадискального, экстрафораминального доступа [52]. По мнению авторов, при попадании иглы в верхнюю часть тела позвонка L3 снижается риск непреднамеренного проникновения в диск L2–3 (рис. 4). Кроме того, большой объём местного анестетика позволяет охватить большую анатомическую область, делая точку входа немного менее важной для общего успеха блокады по сравнению с блокадой звёздчатого ганглия. Помещение иглы в брюшко поясничной мышцы является распространённой ошибкой, поэтому как боковая, так и передняя рентгеноскопия являются обязательными для подтверждения правильного положения иглы и распределения контраста. В то время как рентгеноскопия является основным методом визуализации, также используются ультразвук, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) [52, 53].

Оригинальный подход к блокаде поясничного симпатического ганглия под ультразвуковым контролем был предложен в 2017 г. По мнению авторов, прямая визуализация положения кончика иглы под передней фасцией большой поясничной мышцы в паравертебральном пространстве под контролем УЗИ должна иметь такие же показатели успеха, как и под контролем флюороскопа (рис. 5). Наряду с сокращением времени процедуры и уменьшением связанного с процедурой дискомфорта, который

обычно может быть вызван касанием кончика иглы костного кортикального слоя позвонка при флюороскопическом контроле. Кроме того, ультразвуковой контроль также позволяет избежать повреждения внутренних органов [54]. Эффекты симпатических блокад не предсказывают успех стимуляции спинного мозга [55].



**Рис. 5.** Ультразвукассистированная блокада поясничного симпатического ганглия: 1 – передняя фасция поясничной мышцы; 2 – поясничная мышца; 3 – квадратная мышца поясницы; 4 – тень тела IV поясничного позвонка; 5 – суставной отросток позвонка; 6 – тень от поперечного отростка позвонка; 7 – поясничное сплетение

**Fig. 5.** Ultrasound-assisted blockade of the lumbar sympathetic ganglion: 1 – anterior fascia of the psoas muscle; 2 – psoas muscle; 3 – square muscle of the lower back; 4 – shadow of the body of the IV lumbar vertebra; 5 – articular process of the vertebra; 6 – shadow from the transverse process of the vertebra; 7 – lumbar plexus

**Нейромодуляция.** В последние годы были разработаны новые методы нейромодуляции для лечения КРБС, включающие новые формы волны со стимуляцией дорсального столба и совершенно новые мишени для нервов, такие как стимуляция ганглиев дорсальных корешков. Электростимуляция задних рогов спинного мозга используется для лечения хронической боли, в том числе и при КРБС, в течение более 50 лет. Механизм действия основан на теории воротного контроля боли (gatecontrol theory), выдвинутой R. Melzack и P. Wall в 1965 г. Согласно данной теории, регулирующим механизмом в передаче болевых импульсов выступает желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, угнетая импульсы, проводящие по толстым, и усиливая импульсы, проходящие по тонким волокнам. Современные исследования демонстрируют эффективность электростимуляции у 50% пациентов с КРБС [56]. Механизм действия электростимуляции включает модуляцию гипервозбудимости нейронов и концентрации нейротрансмиттеров, а также воздействие на уровень белка в спинномозговой жидкости. Уровень белка, в свою очередь, модифицирует ноцицептивные сигналы, иммунную регуляцию и нейропластичность [57]. В последнее время всё чаще используется модификация метода – высокочастотная стимуляция с частотой 10 кГц. Согласно последним исследованиям, модификация является эффективной у пациентов, резистентных к терапии традиционной электростимуляцией, а также лишена её основного недостатка: необходимости получения парестезии. Показанием к проведению электростимуляции традиционным или высокочастотным методами является отсутствие существенного эффекта от консервативной терапии КРБС в течение 12–16 нед [58].

**Периферическая нейростимуляция.** Другой интервенционной методикой является электростимуляция периферических нервов через вживлённые электроды. Эффективность данного метода выражается в уменьшении боли по визуально-аналоговой шкале, уменьшении потребности в анальгетиках и улучшении функциональных исходов [59].

**Электростимуляция дорсальных корешковых ганглиев.** Промежуточным звеном между спинальной и периферической электростимуляцией является стимуляция дорсальных корешковых ганглиев. В дорсальных корешках проходят центральные аксоны первичных сенсорных нейронов. В крупном РКИ, сравнивавшем эффективность спинальной электростимуляции и электростимуляции дорсальных ганглиев, авторы высказываются в пользу последней. Воздействие на дорсальные ганглии характеризовалось более высокой частотой успешных исходов и более продолжительным эффектом [60].

**Радиочастотная абляция.** Исследования использования TRF (термальная радиочастотная абляция) для лечения КРБС верхних конечностей показали многообещающие результаты в долгосрочной перспективе по сравнению с PRF (пульсовая радиочастотная абляция),

где эффекты были временными. Следует отметить, что на уровне С7 звёздчатый ганглий не был доступен у 4 из 34 пациентов, что может свидетельствовать о плохой пригодности этой процедуры для некоторой части пациентов. В целом у пациентов с КРБС химический невролиз имел такой же или больший успех по сравнению с TRF, но термальная абляция обеспечивала более длительное облегчение, чем блокада. Данные об использовании PRF при КРБС были ограничены, а эффекты кажутся временными [61].

**Криоанальгезия.** Крионейроабляция, или криоанальгезия, – один из эффективных интервенционных методов лечения болевого синдрома, обеспечивающий качественное длительное обезболивание путём низкотемпературного разрушения нервных оболочек чувствительных или смешанных нервов [62].

Описано немного случаев применения крионевролиза звёздчатого ганглия при лечении КРБС, но данная методика может быть очень перспективной в лечении данной патологии [63].

## Хирургические методы лечения

Ампутация поражённых сегментов конечностей остаётся одной из хирургических опций используемой при отсутствии эффекта от консервативного и хирургического лечения, однако результаты её противоречивы. Основными показаниями к ампутации при КРБС являлись боли (80%) и выраженная дисфункциональность конечности. У половины пациентов после ампутации развился рецидив симптоматики. Отмечался также низкий удельный вес возврата к труду и пользования протезами [64]. Авторы последнего системного обзора указывают на возможность использования ампутации как одной из последних опций в лечении КРБС, но решение о её выполнении необходимо принимать мультидисциплинарной командой специалистов с учётом баланса ожидаемой эффективности с одной стороны и вероятных осложнений и рецидивов симптоматики с другой [65].

## Профилактика

Тяжёлые последствия КРБС и трудности его консервативной терапии выдвигают на первый план проблему профилактики данного патологического состояния, в первую очередь с помощью фармакологических препаратов. В конце 90-х гг. появились исследования, указывающие на эффективность профилактического приёма аскорбиновой кислоты для профилактики КРБС, развившегося после травматических повреждений. Механизмы профилактического действия аскорбиновой кислоты неясны, предполагается, что, будучи антиоксидантом, она способна ингибировать провоспалительные процессы. Кроме того, аскорбиновая кислота уменьшает перекисное окисление липидов, стабилизируя, таким образом, клеточные мембраны, минимизируя клеточную проницаемость и потери белка. Профилактическая дозировка, по данным

последних исследований, составляла от 500 до 1000 мг/сут, продолжительность приёма от 40 до 50 дней. Приём аскорбиновой кислоты сопровождался статистически значимым снижением риска развития КРБС после оперативного лечения переломов запястья [66]. Выявлено существенное снижение риска развития КРБС после приёма аскорбиновой кислоты у пациентов, оперированных на стопе и голеностопном суставе [67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям, КРБС является сложной мультифакторной патологией, характеризующейся хроническим болевым синдромом, вегетативными нарушениями и моторной дисфункцией. В настоящее время выделяют 2 основных типа КРБС: без поражения (КРБС 1) и с поражением нервного ствола (КРБС 2). Распространённость заболевания в общей популяции остаётся неясной в связи с гетерогенностью популяционных исследований. Доказанными предрасполагающими факторами являются травмы, хирургические вмешательства и синдром запястного канала. Чаще поражаются конечности, особенно верхняя. Наиболее типичным провоцирующим фактором является перелом дистального отдела лучевой кости.

Механизмы развития КРБС включают множество факторов и во многом неясны. В настоящее время ключевым считается аномальный воспалительный ответ на повреждение с вовлечением в патологический процесс периферической и центральной нервной системы, иммунных и вазомоторных механизмов. На течение хронического болевого синдрома и его интенсивность оказывают влияние психологические составляющие: депрессия и посттравматический стресс. Течение КРБС характеризуется наличием острой (тёплой) и хронической (холодной) фазы. В острой фазе преобладают элементы воспаления, клинически она характеризуется гиперемией, местной гипертермией и отёком поражённого сегмента. В хронической фазе преобладают вегетативные и дегенеративные изменения, клинически она проявляется цианозом, похолоданием поражённой конечности и моторными нарушениями. Для обеих фаз типичным является болевой синдром, принимающий во второй фазе хронический характер и являющийся основной причиной поведенческих нарушений, прежде всего депрессии.

Диагностика КРБС основывается на клинических данных. Наиболее распространённым диагностическим инструментом в настоящее время являются критерии, основанные на субъективных и объективных клинических признаках (будапештские критерии), включающие 4 группы признаков: боль, вазомоторные, судомоторные и моторно-трофические изменения.

Учитывая комплексный характер развития и многофакторный патогенез, современная лечебная стратегия требует мультидисциплинарного подхода и включает фармакологическую терапию, функциональные методы

лечения, психологическую и профессиональную терапию и хирургические вмешательства. Среди фармакологических средств традиционно используются нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды и бисфосфонаты и средства, влияющие на центральную нервную систему. Данные последних исследований свидетельствуют о существенном сокращении риска развития КРБС после переломов и оперативных пособий на верхних и нижних конечностях при приёме с профилактической целью аскорбиновой кислоты. В настоящее время изучается эффективность использования других фармакологических групп препаратов: антагонистов опиоидных рецепторов, иммунодепрессантов, ботулинотоксина и прочих. Другим направлением в комплексной терапии являются физическая терапия и лечебная гимнастика, цель которых – преодоление аллодинии и восстановление функции поражённых суставов. Важное значение придаётся психотерапии, направленной на развитие способностей пациента контролировать боль, а также активно участвовать в мероприятиях по реабилитации.

Из инвазивных методов лечения наиболее часто используются симпатические блокады и электростимуляция различных отделов нервной системы. В последних исследованиях отмечена эффективность высокочастотной электростимуляции задних рогов спинного мозга и дорзальных корешковых ганглиев. При отсутствии эффекта от консервативного и хирургического лечения, наличии выраженного болевого синдрома и тяжёлых функциональных нарушений может использоваться ампутация поражённых сегментов конечностей, однако эффективность её во многом остаётся спорной. Решение об ампутации необходимо принимать мультидисциплинарной командой специалистов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов статьи:** Концепция и дизайн исследования – Петрушин А.Л., Брагина С.В. Сбор и обработка материала – Петрушин А.Л., Брагина С.В., Антипин Э.Э., Яковенко М.П., Бочкарёва Н.А., Королёва Н.И. Написание текста – Петрушин А.Л., Брагина С.В., Антипин Э.Э., Бочкарёва Н.А. Редактирование – Антипин Э.Э., Брагина С.В.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution:** Study idea and design – Petrushin A.L., Bragina S.V. Data collecting and processing – Petrushin A.L., Bragina S.V., Antipin E.E., Yakovenko M.P., Bochkareva N.A., Koroleva N.I. Text writing – Petrushin A.L., Bragina S.V., Bochkareva N.A. Text editing – Bragina S.V., Antipin E.E.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paré A. Of the cure of wounds of the nervous system. In: The collected works of Ambroise Pare. New York: Milford House, 1968. P. 1634–1639.
2. Doury P., Dirheimer Y., Pattin S. Historical review. In: Algodystrophy: Diagnosis and therapy for frequent disease of the locomotor apparatus. Heidelberg, Berlin: Springer, 1981. P. 2–6.
3. An D.A. Example of symptoms resembling tic douloureux, produced by a wound in the radial nerve // *Med Chir Trans.* 1813. Vol. 4. P. 48–52.
4. Sudeck P. Über die akuteentzündliche Knochenatrophie // *Arch KlinChir.* 1900. Vol. 62. P. 147–156.
5. Shim H., Rose J., Halle S., Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician // *Br J Anaesth.* 2019. Vol. 123, N 2. P. e424–e433. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.030
6. Elsharydah A., Loo N.H., Minhajuddin A., Kandil E.S. Complex regional pain syndrome type 1 predictors – Epidemiological perspective from a national database analysis // *J Clin Anesth.* 2017. Vol. 39, P. 34–37. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.027
7. Murphy K.R., Han J.L., Yang S., et al. Prevalence of Specific Types of Pain Diagnoses in a Sample of United States Adults // *Pain Physician.* 2017. Vol. 20, N 2. P. E257–E268.
8. Taylor S.S., Noor N., Urits I., et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review // *Pain Ther.* 2021. Vol. 10, N 2. P. 875–892. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4
9. Ott S., Maihofner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome // *J Pain.* 2018. Vol. 19, N 6. P. 599–611. doi: 10.1016/j.jpain.2018.01.004
10. Koval K., Haidukewych G.J., Service B., Zirgibel B.J. Controversies in the management of distal radius fractures // *J Am Acad Orthop Surg.* 2014. Vol. 22, N 9. P. 566–575. doi: 10.5435/JAAOS-22-09-566
11. Crijns T.J., van der Gronde B., Ring D., Leung N. Complex Regional Pain Syndrome After Distal Radius Fracture Is Uncommon and Is Often Associated With Fibromyalgia // *Clin Orthop Relat Res.* 2018. Vol. 476, N 4. P. 744–750. doi: 10.1007/s11999.0000000000000070
12. Cutts S., Gangoo S., Srinivasan S.H., et al. Complex regional pain syndrome: an evolving perspective // *Postgrad Med J.* 2021. Vol. 97, N 1146. P. 250–255. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137808
13. Misidou C., Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update // *Mediterr J Rheumatol.* 2019. Vol. 30, N 1. P. 16–25. doi: 10.31138/mjr.30.1.16
14. Baronio M., Sadia H., Paolacci S., et al. Molecular Aspects of Regional Pain Syndrome // *Pain Res Manag.* 2020. Vol. 2020. P. 7697214. doi: 10.1155/2020/7697214
15. Sommer C., Leinders M., Uceyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain // *Pain.* 2018. Vol. 159, N 3. P. 595–602. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001122
16. Wehmeyer C., Pap T., Buckley C.D., Naylor A.J. The role of stromal cells in inflammatory bone loss // *Clin Exp Immunol.* 2017. Vol. 189, N 1. P. 1–11. doi: 10.1111/cei.12979
17. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome // *Nat Rev Rheumatol.* 2015. Vol. 11, N 11. P. 639–648. doi: 10.1038/nrrheum.2015.100
18. Yvon A., Faroni A., Reid A.J., Lees V.C. Selective Fiber Degeneration in the Peripheral Nerve of a Patient With Severe Complex Regional Pain Syndrome // *Front Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 207. doi: 10.3389/fnins.2018.00207
19. Knudsen L.F., Terkelsen A.J., Drummond P.D., Birklein F. Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system // *Clin Auton Res.* 2019. Vol. 29, N 4. P. 457–467. doi: 10.1007/s10286-019-00612-0
20. Kortekaas M.C., Niehof S.P., Stolker R.J., Huygen F.J. Pathophysiological Mechanisms Involved in Vasomotor Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome and Implications for Therapy: A Review // *Pain Pract.* 2016. Vol. 16, N 7. P. 905–914. doi: 10.1111/papr.12403
21. Goh E.L., Chidambaram S., Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update // *Burns Trauma.* 2017. Vol. 5. P. 2. doi: 10.1186/s41038-016-0066-4
22. Di Pietro F., McAuley J.H., Parkitny L., et al. Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J Pain.* 2013. Vol. 14, N 10. P. 1001–1018. doi: 10.1016/j.jpain.2013.04.001
23. Tajerian M., Clark J.D. New Concepts in Complex Regional Pain Syndrome // *Hand Clin.* 2016. Vol. 32, N 1. P. 41–49. doi: 10.1016/j.hcl.2015.08.003
24. Cuhadar U., Gentry C., Vastani N., et al. Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors // *Pain.* 2019. Vol. 160, N 12. P. 2855–2865. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001662
25. David Clark J., Tawfik V.L., Tajerian M., Kingery W.S. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome // *Mol Pain.* 2018. Vol. 14. P. 1744806918799127. doi: 10.1177/1744806918799127
26. Dubuis E., Thompson V., Leite M.I., et al. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors // *Pain.* 2014. Vol. 155, N 11. P. 2408–2417. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.022
27. Bruehl S., Gamazon E.R., Van de Ven T., et al. DNA methylation profiles are associated with complex regional pain syndrome after traumatic injury // *Pain.* 2019. Vol. 160, N 10. P. 2328–2337. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001624
28. Park H.Y., Jang Y.E., Oh S., Lee P.B. Psychological Characteristics in Patients with Chronic Complex Regional Pain Syndrome: Comparisons with Patients with Major Depressive Disorder and Other Types of Chronic Pain // *J Pain Res.* 2020. Vol. 13. P. 389–398. doi: 10.2147/JPR.S230394
29. Speck V., Schlereth T., Birklein F., Maihofner C. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS // *Eur J Pain.* 2017. Vol. 21, N 3. P. 466–473. doi: 10.1002/ejp.940
30. Корячкин В.А. Комплексный регионарный болевой синдром // *Травматология и ортопедия России.* 2014. Т. 73, № 3. С. 147–156.
31. Goebel A., Birklein F., Brunner F., et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria // *Pain.* 2021. Vol. 162, N 9. P. 2346–2348. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002245
32. Kalita J., Vajpayee A., Misra U.K. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial // *QJM.* 2006. Vol. 99, N 2. P. 89–95. doi: 10.1093/qjmed/hcl004
33. Barbalinardo S., Loer S.A., Goebel A., Perez R.S. The Treatment of Longstanding Complex Regional Pain Syndrome with Oral Steroids // *Pain Med.* 2016. Vol. 17, N 2. P. 337–343. doi: 10.1093/pm/pnv002

- 34.** Urits I., Shen A.H., Jones M.R., et al. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concepts and Treatment Options // *Curr Pain Headache Rep.* 2018. Vol. 22, N 2. P. 10. doi: 10.1007/s11916-018-0667-7
- 35.** Chevreau M., Romand X., Gaudin P., et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo // *Joint Bone Spine.* 2017. Vol. 84, N 4. P. 393–399. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.009
- 36.** Trofimovitch D., Baumrucker S.J. Pharmacology Update: Low-Dose Naltrexone as a Possible Nonopioid Modality for Some Chronic, Nonmalignant Pain Syndromes // *Am J Hosp Palliat Care.* 2019. Vol. 36, N 10. P. 907–912. doi: 10.1177/1049909119838974
- 37.** Siongco P.R.L., Rosales R.L., Moore A.P., et al. Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and non-muscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study // *J Neural Transm (Vienna).* 2020. Vol. 127, N 6. P. 935–951. doi: 10.1007/s00702-020-02163-5
- 38.** Almog S., Aharon-Peretz J., Vulfsons S., et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *Eur J Pain.* 2020. Vol. 24, N 8. P. 1505–1516. doi: 10.1002/ejp.1605
- 39.** Stockings E., Campbell G., Hall W.D., et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies // *Pain.* 2018. Vol. 159, N 10. P. 1932–1954. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293
- 40.** Goebel A., Jacob A., Frank B., et al. Mycophenolate for persistent complex regional pain syndrome, a parallel, open, randomised, proof of concept trial // *Scand J Pain.* 2018. Vol. 18, N 1. P. 29–37. doi: 10.1515/sjpain-2017-0154
- 41.** Lee S.H., Yoo S.H., Lee H.J., et al. Anti-Allodynic Effects of Polydeoxyribonucleotide in an Animal Model of Neuropathic Pain and Complex Regional Pain Syndrome // *J Korean Med Sci.* 2020. Vol. 35, N 26. P. e225. doi: 10.3344/jkms.2020.35.e225
- 42.** Yang S., Chang M.C. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review // *Front Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 114. doi: 10.3389/fneur.2020.00114
- 43.** Alexander G.M., Aradillas E., Schwartzman R.J., et al. Retrospective study plasma exchange therapy in patients with complex regional pain syndrome // *Pain Physician.* 2015. Vol. 18. P. 383–394.
- 44.** Коструб А.А., Бурьянов А.А., Поляченко Ю.В., и др. Немедикаментозное лечение комплексного регионарного болевого синдрома 1 типа (синдром Зудека) // *Медицинский журнал.* 2020. № 4. С. 145–150.
- 45.** Назарова М.А., Пирадов М.А. Зеркальная терапия в нейрореабилитации // *Русский Медицинский журнал.* 2014. Т. 22, № 22. С. 1563–1567.
- 46.** Chau B., Phelan I., Ta P., et al. Immersive Virtual Reality for Pain Relief in Upper Limb Complex Regional Pain Syndrome: A Pilot Study // *Innov Clin Neurosci.* 2020. Vol. 17, N 4–6. P. 47–52. PMC7413329
- 47.** Mofawad S., Malak O., Mekhail N.A. Epidural infusion of opiates and local anesthetics for Complex Regional Pain Syndrome // *Pain Pract.* 2002. Vol. 2, N 2. P. 81–86. doi: 10.1046/j.1533-2500.2002.02010.x
- 48.** Wie C., Gupta R., Maloney J., et al. Interventional Modalities to Treat Complex Regional Pain Syndrome // *Curr Pain Headache Rep.* 2021. Vol. 25, N 2. P. 10. doi: 10.1007/s11916-020-00904-5
- 49.** Aleanakian R., Chung B.Y., Feldmann R.E., Jr., Benrath J. Effectiveness, Safety, and Predictive Potential in Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Blockades for the Treatment of Sympathetically Maintained Pain // *Pain Pract.* 2020. Vol. 20, N 6. P. 626–638. doi: 10.1111/papr.12892
- 50.** Narouze S. Ultrasound-guided stellate ganglion block: safety and efficacy // *Curr Pain Headache Rep.* 2014. Vol. 18, N 6. P. 424. doi: 10.1007/s11916-014-0424-5
- 51.** Datta S., Pai U. Paradiscal extraforaminal technique for lumbar sympathetic block: report of a proposed new technique utilizing a cadaver study // *Pain Physician.* 2004. Vol. 7, N 1. P. 53–57.
- 52.** Kirvela O., Svedstrom E., Lundbom N. Ultrasonic guidance of lumbar sympathetic and celiac plexus block: a new technique // *Reg Anesth.* 1992. Vol. 17, N 1. P. 43–46.
- 53.** Konig C.W., Schott U.G., Pereira P.L., et al. MR-guided lumbar sympathectomy // *Eur Radiol.* 2002. Vol. 12, N 6. P. 1388–1393. doi: 10.1007/s003300101064
- 54.** Moon J.Y., Choi J.K., Shin J.Y., et al. A brief report on a technical description of ultrasound-guided lumbar sympathetic block // *Korean J Pain.* 2017. Vol. 30, N 1. P. 66–70. doi: 10.3344/kjp.2017.30.1.66
- 55.** Cheng J., Salmasi V., You J., et al. Outcomes of Sympathetic Blocks in the Management of Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study // *Anesthesiology.* 2019. Vol. 131, N 4. P. 883–893. doi: 10.1097/ALN.0000000000002899
- 56.** Isagulyan E., Slavin K., Kononov N., et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: technical advances // *Korean J Pain.* 2020. Vol. 33, N 2. P. 99–107. doi: 10.3344/kjp.2020.33.2.99
- 57.** Lind A.L., Emami Khoonsari P., Sjodin M., et al. Spinal Cord Stimulation Alters Protein Levels in the Cerebrospinal Fluid of Neuropathic Pain Patients: A Proteomic Mass Spectrometric Analysis // *Neuromodulation.* 2016. Vol. 19, N 6. P. 549–562. doi: 10.1111/ner.12473
- 58.** Chmiela M.A., Hendrickson M., Hale J., et al. Direct Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A 30-Year Review // *Neuromodulation.* 2021. Vol. 24, N 6. P. 971–982. doi: 10.1111/ner.13295
- 59.** Gill J.S., Asgerally A., Simopoulos T.T. High-Frequency Spinal Cord Stimulation at 10 kHz for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A Case Series of Patients With or Without Previous Spinal Cord Stimulator Implantation // *Pain Pract.* 2019. Vol. 19, N 3. P. 289–294. doi: 10.1111/papr.12739
- 60.** Deer T.R., Levy R.M., Kramer J., et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial // *Pain.* 2017. Vol. 158, N 4. P. 669–681. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000814
- 61.** Zacharias N.A., Karri J., Garcia C., et al. Interventional Radiofrequency Treatment for the Sympathetic Nervous System: A Review Article // *Pain Ther.* 2021. Vol. 10, N 1. P. 115–141. doi: 10.1007/s40122-020-00227-8
- 62.** Свирский Д.А., Антипин А.А., Бочкарева Н.А., и др. Недашковский. Криоанальгезия. Обзор литературы // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020. № 4. С. 58–73. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-58-73.
- 63.** Sarridou D., Papadopoulou D., Paraskevopoulos T., Stavropoulou E. Successful treatment of complex regional pain syndrome type 1 of upper limb with cryoneurolysis of the stellate ganglion: A rare case report // *Pain Pract.* 2022. Vol. 22, N 2. P. 285–287. doi: 10.1111/papr.13077

64. Bodde M.I., Dijkstra P.U., den Dunnen W.F., Geertzen J.H. Therapy-resistant complex regional pain syndrome type I: to amputate or not? // *J Bone Joint Surg Am*. 2011. Vol. 93, N 19. P. 1799–1805. doi: 10.2106/JBJS.J.01329

65. Ayyaswamy B., Saeed B., Anand A., et al. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review // *EFORT Open Rev*. 2019. Vol. 4, N 9. P. 533–540. doi: 10.1302/2058-5241.4.190008

## REFERENCES

1. Paré A. Of the cure of wounds of the nervous system. In: *The collected works of Ambroise Pare*. New York: Milford House; 1968;1634–1639.

2. Doury P, Dirheimer Y, Pattin S. Historical review. In: *Algodystrophy: Diagnosis and therapy for frequent disease of the locomotor apparatus*. Heidelberg, Berlin: Springer; 1981;2–6.

3. An DA. Example of symptoms resembling tic douloureux, produced by a wound in the radial nerve. *Med Chir Trans*. 1813;4:48–52.

4. Sudeck P. Über die akuteentzündliche Knochenatrophie. *Arch KlinChir*. 1900;62:147–156.

5. Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e424–e433. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.030

6. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type 1 predictors – Epidemiological perspective from a national database analysis. *J Clin Anesth*. 2017;39:34–37. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.027

7. Murphy KR, Han JL, Yang S, et al. Prevalence of Specific Types of Pain Diagnoses in a Sample of United States Adults. *Pain Physician*. 2017;20(2):E257–E268.

8. Taylor SS, Noor N, Urits I, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2021;10(2):875–892. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4

9. Ott S, Maihofner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain*. 2018;19(6):599–611. doi: 10.1016/j.jpain.2018.01.004

10. Koval K, Haidukewych GJ, Service B, Zircgibel BJ. Controversies in the management of distal radius fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(9):566–575. doi: 10.5435/JAAOS-22-09-566

11. Crijns TJ, van der Gronde B, Ring D, Leung N. Complex Regional Pain Syndrome After Distal Radius Fracture Is Uncommon and Is Often Associated With Fibromyalgia. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(4):744–750. doi: 10.1007/s11999-0000000000000070

12. Cutts S, Gangoo S, Srinivasan SH, et al. Complex regional pain syndrome: an evolving perspective. *Postgrad Med J*. 2021;97(1146):250–255. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137808

13. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(1):16–25. doi: 10.31138/mjr.30.1.16

14. Baronio M, Sadia H, Paolacci S, et al. Molecular Aspects of Regional Pain Syndrome. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7697214. doi: 10.1155/2020/7697214

15. Sommer C, Leinders M, Uceyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018;159(3):595–602. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001122

16. Wehmeyer C, Pap T, Buckley CD, Naylor AJ. The role of stromal cells in inflammatory bone loss. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(1):1–11. doi: 10.1111/cei.12979

66. Aim F., Klouche S., Frison A., et al. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017. Vol. 103, N 3. P. 465–470. doi: 10.1016/j.otsr.2016.12.021

67. Hernigou J., Labadens A., Ghistelinck B., et al. Vitamin C prevention of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery: a prospective randomized study of three hundred and twenty nine patients // *Int Orthop*. 2021. Vol. 45, N 9. P. 2453–2459. doi: 10.1007/s00264-021-05159-2

17. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):639–648. doi: 10.1038/nrrheum.2015.100

18. Yvon A, Faroni A, Reid AJ, Lees VC. Selective Fiber Degeneration in the Peripheral Nerve of a Patient With Severe Complex Regional Pain Syndrome. *Front Neurosci*. 2018;12:207. doi: 10.3389/fnins.2018.00207

19. Knudsen LF, Terkelsen AJ, Drummond PD, Birklein F. Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system. *Clin Auton Res*. 2019;29(4):457–467. doi: 10.1007/s10286-019-00612-0

20. Kortekaas MC, Niehof SP, Stolker RJ, Huygen FJ. Pathophysiological Mechanisms Involved in Vasomotor Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome and Implications for Therapy: A Review. *Pain Pract*. 2016;16(7):905–914. doi: 10.1111/papr.12403

21. Goh EL, Chidambaram S, Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update. *Burns Trauma*. 2017;5:2. doi: 10.1186/s41038-016-0066-4

22. Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, et al. Primary somatosensory cortex function in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2013;14(10):1001–1018. doi: 10.1016/j.jpain.2013.04.001

23. Tajerian M, Clark JD. New Concepts in Complex Regional Pain Syndrome. *Hand Clin*. 2016;32(1):41–49. doi: 10.1016/j.hcl.2015.08.003

24. Cuhadar U, Gentry C, Vastani N, et al. Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors. *Pain*. 2019;160(12):2855–2865. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001662

25. David Clark J, Tawfik VL, Tajerian M, Kingery WS. Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918799127. doi: 10.1177/1744806918799127

26. Dubuis E, Thompson V, Leite MI, et al. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain*. 2014;155(11):2408–2417. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.022

27. Bruehl S, Gamazon ER, Van de Ven T, et al. DNA methylation profiles are associated with complex regional pain syndrome after traumatic injury. *Pain*. 2019;160(10):2328–2337. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001624

28. Park HY, Jang YE, Oh S, Lee PB. Psychological Characteristics in Patients with Chronic Complex Regional Pain Syndrome: Comparisons with Patients with Major Depressive Disorder and Other Types of Chronic Pain. *J Pain Res*. 2020;13:389–398. doi: 10.2147/JPR.S230394

29. Speck V, Schlereth T, Birklein F, Maihofner C. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS. *Eur J Pain*. 2017;21(3):466–473. doi: 10.1002/ejp.940

30. Koryachkin VA. Complex regional pain syndrome. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(3):147–156. (In Russ). doi: 10.21823/2311-2905-89

- 31.** Goebel A, Birklein F, Brunner F, et al. The Valencia consensus-based adaptation of the IASP complex regional pain syndrome diagnostic criteria. *Pain*. 2021;162(9):2346–2348. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002245
- 32.** Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM*. 2006;99(2):89–95. doi: 10.1093/qjmed/hcl004
- 33.** Barbalinardo S, Loer SA, Goebel A, Perez RS. The Treatment of Longstanding Complex Regional Pain Syndrome with Oral Steroids. *Pain Med*. 2016;17(2):337–343. doi: 10.1093/pm/pnv002
- 34.** Urits I, Shen AH, Jones MR, et al. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concepts and Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):10. doi: 10.1007/s11916-018-0667-7
- 35.** Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):393–399. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.009
- 36.** Trofimovitch D, Baumrucker SJ. Pharmacology Update: Low-Dose Naltrexone as a Possible Nonopioid Modality for Some Chronic, Nonmalignant Pain Syndromes. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019;36(10):907–912. doi: 10.1177/1049909119838974
- 37.** Siongco PRL, Rosales RL, Moore AP, et al. Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and non-muscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(6):935–951. doi: 10.1007/s00702-020-02163-5
- 38.** Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2020;24(8):1505–1516. doi: 10.1002/ejp.1605
- 39.** Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932–1954. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001293
- 40.** Goebel A, Jacob A, Frank B, et al. Mycophenolate for persistent complex regional pain syndrome, a parallel, open, randomised, proof of concept trial. *Scand J Pain*. 2018;18(1):29–37. doi: 10.1515/sjpain-2017-0154
- 41.** Lee SH, Yoo SH, Lee HJ, et al. Anti-Allodynic Effects of Polydeoxyribonucleotide in an Animal Model of Neuropathic Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2020;35(26):e225. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e225
- 42.** Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front Neurol*. 2020;11:114. doi: 10.3389/fneur.2020.00114
- 43.** Alexander GM, Aradillas E, Schwartzman RJ, et al. Retrospective study plasma exchange therapy in patients with complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2015;18:383–394.
- 44.** Kostrub AA, Bur'yanov AA, Polyachenko YV, et al. Nemedikamentoznoe lechenie kompleksnogo regionarnogo bolevoogo sindroma 1 tipa (sindrom Zudeka). *Meditsinskii zhurnal*. 2020;4:145–150.
- 45.** Nazarova MA, Piradov MA. Zerkal'naya terapiya v neiroreabilitatsii. *RMZh*. 2014;22(22):1563–1567.
- 46.** Chau B, Phelan I, Ta P, et al. Immersive Virtual Reality for Pain Relief in Upper Limb Complex Regional Pain Syndrome: A Pilot Study. *Innov Clin Neurosci*. 2020;17(4–6):47–52. PMC7413329
- 47.** Moufawad S, Malak O, Mekhail NA. Epidural infusion of opiates and local anesthetics for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract*. 2002;2(2):81–86. doi: 10.1046/j.1533-2500.2002.02010.x
- 48.** Wie C, Gupta R, Maloney J, et al. Interventional Modalities to Treat Complex Regional Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(2):10. doi: 10.1007/s11916-020-00904-5
- 49.** Aleanakian R, Chung BY, Feldmann RE, Jr., Benrath J. Effectiveness, Safety, and Predictive Potential in Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Blockades for the Treatment of Sympathetically Maintained Pain. *Pain Pract*. 2020;20(6):626–638. doi: 10.1111/papr.12892
- 50.** Narouze S. Ultrasound-guided stellate ganglion block: safety and efficacy. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(6):424. doi: 10.1007/s11916-014-0424-5
- 51.** Datta S, Pai U. Paradiscal extraforaminal technique for lumbar sympathetic block: report of a proposed new technique utilizing a cadaver study. *Pain Physician*. 2004;7(1):53–57.
- 52.** Kirvela O, Svedstrom E, Lundbom N. Ultrasonic guidance of lumbar sympathetic and celiac plexus block: a new technique. *Reg Anesth*. 1992;17(1):43–46.
- 53.** Konig CW, Schott UG, Pereira PL, et al. MR-guided lumbar sympathectomy. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1388–1393. doi: 10.1007/s003300101064
- 54.** Moon JY, Choi JK, Shin JY, et al. A brief report on a technical description of ultrasound-guided lumbar sympathetic block. *Korean J Pain*. 2017;30(1):66–70. doi: 10.3344/kjp.2017.30.1.66
- 55.** Cheng J, Salmasi V, You J, et al. Outcomes of Sympathetic Blocks in the Management of Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2019;131(4):883–893. doi: 10.1097/ALN.0000000000002899
- 56.** Isagulyan E, Slavin K, Konovalov N, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: technical advances. *Korean J Pain*. 2020;33(2):99–107. doi: 10.3344/kjp.2020.33.2.99
- 57.** Lind AL, Emami Khoonsari P, Sjodin M, et al. Spinal Cord Stimulation Alters Protein Levels in the Cerebrospinal Fluid of Neuropathic Pain Patients: A Proteomic Mass Spectrometric Analysis. *Neuromodulation*. 2016;19(6):549–562. doi: 10.1111/ner.12473
- 58.** Chmiela MA, Hendrickson M, Hale J, et al. Direct Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A 30-Year Review. *Neuromodulation*. 2021;24(6):971–982. doi: 10.1111/ner.13295
- 59.** Gill JS, Asgerally A, Simopoulos TT. High-Frequency Spinal Cord Stimulation at 10 kHz for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A Case Series of Patients With or Without Previous Spinal Cord Stimulator Implantation. *Pain Pract*. 2019;19(3):289–294. doi: 10.1111/papr.12739
- 60.** Deer TR, Levy RM, Kramer J, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain*. 2017;158(4):669–681. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000814
- 61.** Zacharias NA, Karri J, Garcia C, et al. Interventional Radiofrequency Treatment for the Sympathetic Nervous System: A Review Article. *Pain Ther*. 2021;10(1):115–141. doi: 10.1007/s40122-020-00227-8
- 62.** Svirskii DA, Antipin EE, Bochkareva NA, et al. Cryoanalgesia. Review. *Annals of critical care*. 2020(4):58–73. doi: 10.21320/1818-474x-2020-4-58-73
- 63.** Sarridou D, Papadopoulou D, Paraskevopoulos T, Stavropoulou E. Successful treatment of complex regional pain syndrome type 1 of upper limb with cryoneurolysis of the stellate ganglion: A rare case report. *Pain Pract*. 2022;22(2):285–287. doi: 10.1111/papr.13077

64. Bodde MI, Dijkstra PU, den Dunnen WF, Geertzen JH. Therapy-resistant complex regional pain syndrome type-1. doi: 10.2106/JBJS.J.01329

65. Ayyaswamy B, Saeed B, Anand A, et al. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review. *EFORT Open Rev.* 2019;4(9):533–540. doi: 10.1302/2058-5241.4.190008

66. Aim F, Klouche S, Frison A, et al. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome af-

ter wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(3):465–470. doi: 10.1016/j.otsr.2016.12.021

67. Hernigou J, Labadens A, Ghistelinck B, et al. Vitamin C prevention of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery: a prospective randomized study of three hundred and twenty nine patients. *Int Orthop.* 2021;45(9):2453–2459. doi: 10.1007/s00264-021-05159-2

## ОБ АВТОРАХ

**\*Петрушин Александр Леонидович**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 164600, Архангельская обл., с. Карпогоры,  
ул. Ленина, 47;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-7452>;  
e-mail: [petrushin.59@mail.ru](mailto:petrushin.59@mail.ru)

**Брагина Светлана Валентиновна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-4572>;  
eLibrary SPIN: 5490-9821;  
e-mail: [svetabragina69@mail.ru](mailto:svetabragina69@mail.ru)

**Антипин Эдуард Эдуардович**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2386-9281>;  
eLibrary SPIN: 8850-2071;  
e-mail: [vard67@mail.ru](mailto:vard67@mail.ru)

**Яковенко Максим Петрович**, аспирант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-978>;  
eLibrary SPIN: 2074-3953;  
e-mail: [alter83@mail.ru](mailto:alter83@mail.ru)

**Бочкарёва Надежда Андреевна**, аспирант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-4252>;  
e-mail: [noirsept@gmail.com](mailto:noirsept@gmail.com)

**Королёва Наталья Ивановна**, аспирант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5768-3859>;  
e-mail: [la-reine-soleil@yandex.ru](mailto:la-reine-soleil@yandex.ru)

## AUTHORS INFO

**\*Alexander L. Petrushin**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 47, Lenina str., Karpogory, Arkhangelsk region,  
Karpogory district hospital, 164600, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-7452>;  
e-mail: [petrushin.59@mail.ru](mailto:petrushin.59@mail.ru)

**Svetlana V. Bragina**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-4572>;  
eLibrary SPIN: 5490-9821;  
e-mail: [svetabragina69@mail.ru](mailto:svetabragina69@mail.ru)

**Eduard E. Antipin**, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2386-9281>;  
eLibrary SPIN: 8850-2071;  
e-mail: [vard67@mail.ru](mailto:vard67@mail.ru)

**Maxim P. Yakovenko**, graduate student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-978>;  
eLibrary SPIN: 2074-3953;  
e-mail: [alter83@mail.ru](mailto:alter83@mail.ru)

**Nadegda A. Bochkareva**, graduate student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-4252>;  
e-mail: [noirsept@gmail.com](mailto:noirsept@gmail.com)

**Natalia I. Koroleva**, graduate student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-4572>;  
e-mail: [la-reine-soleil@yandex.ru](mailto:la-reine-soleil@yandex.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author