

Комплексний регіонарний больовий синдром I типу: питання генезу, діагностики та лікування

Ця патологія й досі лишається однією з найзагадковіших відтоді, як її вперше описали понад 150 років тому. Вона багаторазово змінювала свою назву: від рефлекторної симпатичної дистрофії, синдрому Зудека, каузалгії, альгонеуродистрофії тощо, до сучасної, як-то комплексний регіонарний больовий синдром I типу (КРБС I). Актуальні питання етіопатогенезу, діагностики й терапії КРБС I висвітлює завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Олександр Анатолійович Бур'янов.

Епідеміологія

Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), КРБС I – це розмаїття посттравматичних больових станів, що виникають регіонарно з домінуванням патологічних змін у дистальних відділах та перевищенням їхньої нормальної тривалості й інтенсивності для даного травматичного чинника. Ці патологічні зміни часто призводять до значних порушень рухової функції та варіабельно прогресують із часом (Merskey, Bogduk, 1994).

На КРБС I страждає 6-16% населення. На сьогодні зареєстровано понад 6 млн осіб із КРБС I (1:100 000). У 40% випадків ця патологія розвивається після переломів. КРБС I частіше виникає у жінок (2,3-3:1) та пацієнтів віком 35-55 років (Cateljine van Bussel et al., 2014).

Етіологія

Етіологія КРБС I є різноманітною та включає периферичні, центральні, змішані й інші чинники. До периферичних етіологічних факторів відносять

травму кінцівки, хірургічні втручання, удар електрострумом, іммобілізацію. Серед центральних етіологічних факторів виділяють інсульт, розсіяний склероз, ураження спинного мозку, травми та пухлини мозку. Так звані змішані причини є оперізуювальний герпес, травми плечового сплетіння тощо.

КРБС I може бути спровокований серцево-легеневими захворюваннями (стан після інфаркту міокарда, операції на серці, захворювання легень) або медикаментозно (фенобарбітал, ізоніазид, фентоламін тощо). КРБС I при онкопатологіях імовірніше розвивається як варіант паранеопластичного синдрому або їхньої безпосередньої наслідок, зокрема, при пухлині Панкоста. Своєю чергою ідіопатична форма може спостерігатися в дітей (частіше як ураження нижніх кінцівок), а транзиторні – під час вагітності.

Факторами ризику КРБС I є ревматичні захворювання, мігрень, остеопороз, порушення менструального циклу, невротія в анамнезі, бронхіальна астма.

Таким чином, ревматологічні, онкологічні та паранеопластичні захворювання створюють фон для формування комплексу змін, що призводить до хронізації процесу.

Патогенез

Механізми розвитку КРБС I остаточно не вивчені, але відомо, що провідним є периферична сенситизація тканин. Також певна роль належить центральній сенситизації, порушенню функції симпатичної нервової системи та перебудові сенсорних і рухових зон кори головного мозку.

Щодо патогенетичних складових розвитку КРБС I, формування структурних порушень розпочинається у дистальних відділах, що зумовлено альтерацією (пошкодження, травма), яка супроводжується запаленням із наступною активацією супраспінальних структур на рівні гіпоталамічних утворень, кори мозку. Дані зміни проходять на рівні регуляторних механізмів пре-/посткапілярних сфінктерів. Як наслідок – виникають периферичні вазомоторні зміни й порушення, активація біологічно активних речовин, калікреїн-кінінової системи та α -адренорецепторів. Таким чином, формується хибне коло структурних порушень, що зумовлює клінічні ознаки КРБС I – насамперед біль.

Біль з'являється в результаті невідповідності між наміром виконати рух кінцівкою (рухова імпульсація) та відсутністю адекватної сенсорної відповіді (Ramachandran, 1996).

Клінічні симптоми та ознаки

Перша ознака КРБС I – ниючий, пекучий, пульсуючий або стріляючий біль. Також характерними є гіпералгезія, алодинія та гіперпатія. Це супроводжується вегетативними порушеннями, зокрема, у хворих спостерігаються ненормальне потовиділення або ангідроз, почервоніння чи синюшність кінцівки тощо. Трофічні зміни виникають через 10 днів після початку захворювання у 30% уражених кінцівок. При цьому мають місце ригідність і набряк, атрофія волосся, нігтів та/або шкіри.

Стадійність процесу є умовною, але еволюція змін у переважній більшості пацієнтів формується таким чином:

1. Реактивне запалення (2-3 місяці після травми). Кінцівка набрякла, гаряча, відмічаються гіперемія і сухість шкіри. Біль пекучий, ниючий, глибокий, пульсуючий.

2. Розпал, або стадія дистрофії (3-6 місяців). Кінцівка набрякла, холодна, бліда, синюшна, суха; шкіра атрофічна, порушується рухомість суглобів. На рентгенографії – плямистий остеопороз Зудека.

3. Пізня, або стадія атрофії (від 6 місяців до кількох років). Біль має стійкий, інтенсивний характер. Вазомоторні розлади постійні та спричиняють знерухомлення кінцівки. Можливі розлади психіки, мнестичні й особистісні зміни.



О.А. Бур'янов

Діагностика

Діагностика КРБС I переважно ґрунтується на клінічній картині. Сьогодні загальноприйнятими є так звані будапештські критерії (Harden et al., 2013):

1. Тривалий біль, диспропорційний ініціуючому чиннику.

2. Скарги чи дані анамнезу щонайменше за одним із симптомів у 3 з 4 наступних категорій:

- сенсорні: гіперестезія та/або алодинія;
- судинні: температурна асиметрія та/або зміни та/або асиметрія кольору шкіри;
- судинорухові/набряк: набряк та/або порушення потовиділення та/або асиметрія потовиділення;
- моторні/трофічні: зниження амплітуди рухів та/або рухова дисфункція та/або трофічні зміни.

3. Об'єктивні ознаки під час огляду хоча б за одним симптомом принаймні у двох із наступних категорій:

- сенсорні: гіперестезія (на укол) та/або алодинія (на легке торкання та/або зміну температури та/або глибоке стискання та/або рух у суглобі);
- судинні: температурна асиметрія ($>1^\circ\text{C}$) та/або зміни та/або асиметрія кольору шкіри;
- судиномоторні/набряк: набряк та/або порушення потовиділення та/або асиметрія потовиділення;
- рухові/трофічні: зниження амплітуди рухів та/або рухова дисфункція та/або трофічні зміни.

4. Відсутній інший діагноз, що може краще пояснити наявні симптоми, ніж КРБС I.

Інший комплекс критеріїв пов'язаний з ім'ям голландського вченого П. Велдмана (Veldman et al., 1993). Діагноз КРБС I встановлюється на підставі 4 із 5 симптомів захворювання, як-то дифузний біль під час рухів або навантаження, градієнт температури, різниця в кольорі чи об'ємі між хворою та контрлатеральною кінцівками, обмеження амплітуди активних рухів хворої кінцівки.

В ортопедичній практиці також використовують так звані критерії Аткинса, що визначають невропатичний біль, судинорухові порушення, порушення потовиділення, набряк, тугоухість та контрактуру в суглобі. Симптоми повинні підкріплюватися рентгенологічними ознаками остеопорозу через три місяці або підвищенням накопиченням радіофармпрепарату при остеосцинтиграфії на ранній стадії захворювання (Atkins, 2003).

ЕТОЛ ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування гострого болю^{1,2}

Діє через 30 хвилин³

1 таблетка 400 мг 1-2 рази на добу

Тійозид

Тіоколікозид 8 мг; 20 таблеток

Рух без спазму!¹

Міорелаксант центральної дії з протизапальним та знеболюючим ефектами¹

НОВИНКА

* Матеріал на увазі вилучено з інформації для пацієнтів в частині "Позованні для застосування". Позованні болісних контрактур м'язів при паралітичному стані м'язів. Короче інструкції для медичного застосування препарату Етол Форт: 1 таблетка містить 400 мг етодолаку. Етодолак – НЗЗ, має анальгетичні, протизапальні та жарознижуючі властивості. Етодолак має лінійну селективність щодо ЦОГ-2. При застосуванні внутрішньо опіоїдним засобом і практично повністю абсорбується з загальносистемною дією. По 1 таблетці дані на добу. Позованні для застосування. Більший список дієвих препаратів, які надаються лікувальним закладам (рецепційного та параріцепційного дистрибуції). Листів дії. Біль у животі, шкірні тощо. Р. № 899/04/2019/101 від 20.08.2019. Короче інструкції для медичного застосування препарату Тійозид: 1 таблетка містить тіоколікозиду 8 мг. Міорелаксант з центральним механізмом дії, максимальна концентрація досягається протягом 30 хвилин. Позованні. Симптоматичне лікування болісних контрактур м'язів при паралітичному стані м'язів. Листів дії. Адренергічний спазм та ін. Скоріє застосування та дозу. 8 мг є один раз на добу або 2 рази на добу. Р. № 899/04/2019/101 від 27.02.2019. Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Етол Форт. 2. Мовак М.І., М.С. Співак. Роль Етодолаку в лікуванні болісних контрактур м'язів при паралітичному стані м'язів. Р. № 899/04/2019/101 від 27.02.2019. 3. Руд І.В. Інструкція для медичного застосування препарату Тійозид. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Тійозид. 5. Review of the efficacy, safety and pharmacokinetics of tiocolicoside, a centrally acting muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic effects. 6. М.С. Співак. Роль Етодолаку в лікуванні болісних контрактур м'язів при паралітичному стані м'язів. Інформація для фахівців медичної практики, а також для поширення на сайтах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04210, Київ, просп. Гоголя/Святодука 53 Б, тел.: (044) 5802064, www.nobel.com.ua

Також використовують опитувальні тести, як-от візуально-аналогова шкала (ВАШ), опитувальники болю Мак-Гілла, опитувальник DN-4 для визначення невропатичного характеру болю тощо. Додаткові методи обстеження: термографія, тест симпатичної відповіді шкіри, кількісний судиномоторний тест, магнітно-резонансна томографія, радіоізотопне сканування та ін.

Лікування

Основною метою терапії є зменшення набряку, покращення рухомості суглобів, усунення болювого синдрому та його причин, м'язової контрактури, покращення якості життя пацієнта і функціональної працездатності кінцівки. Основний принцип лікування полягає в застосуванні комплексного підходу, що впливає на центральний та периферичний компоненти патогенезу та враховує стадію захворювання.

Використовують як медикаментозні, так і не медикаментозні (фізіо-, психо-, кріотерапія, інфільтраційна терапія, руховий режим) методи, а також оперативне лікування. Фармакотерапія включає місцеві анестетики, опіати, антиконвульсанти, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), міорелаксанти центральної дії тощо (Danilov, 2003).

Варто зауважити, що застосування НПЗП сьогодні є одним із базових методів лікування. Зокрема, висока ефективність, швидкість дії та профіль безпеки помірно селективного інгібітора ЦОГ-2 етодолаку дозволяють широко використовувати його при КРБС І.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення спондилоартритів (ASAS), ефективність

Таблиця. Порівняльна характеристика найпоширеніших побічних ефектів міорелаксантів

| Діюча речовина | М'язова слабкість при підвищенні дози | Седатія, сонливість | Вплив на серцево-судинну систему | Вплив на сечовидільну систему | Проти-показання |
|-------------------------|---------------------------------------|----------------------|--|-------------------------------|---|
| Тізанидін | ++ | ++ Сухість у роті | Гіпотензія, запаморочення | - | Порушення функції печінки, одночасне застосування з флувоксаміном |
| Толперизон | + | + | Головний біль, запаморочення | Посилення нетримання сечі | Міастенія, грудне вигодовування, епілепсія, судоми в анамнезі |
| Баклофен | + | ++ | Запаморочення | Затримка сечовиділення | Гастрит, виразкова хвороба, порфірія |
| Тіоколікозид (Тійозид®) | - | -/+ | - Потенціювання дії гіпотензивних засобів | - | Епілепсія, грудне вигодовування, можливість настання вагітності під час приймання |
| Цикло-бензаприн | + | + | Запаморочення | - | Інфаркт міокарда, аритмія, застійна серцева недостатність, гіпертиреоз |

етодолаку в дозі 600 мг є зіставною з диклофенаком (150 мг), ацеклофенаком (200 мг), еторикоксибом (90 мг), мелоксикамом (15 мг) (Grisanti et al., 1992; Zochling et al., 2006).

Препарат **Етол Форт** компанії Nobel (1 таблетка містить 400 мг етодолаку) забезпечує потужне знеболення та характеризується сприятливим профілем безпеки. Зокрема, етодолак (400 мг/добу) безпечніший за диклофенак (100 мг/добу) щодо небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту – у 9 разів рідше частота виникнення диспепсії,

у 7 разів – абдомінального болю (Taipei Medical University Hospital, 2003). Порівняно з коксибами етодолак має вищий профіль безпеки відносно серцево-судинної системи (Motsko et al., 2006). Максимальна добова доза етодолаку становить 1000 мг/добу.

Також слід відмітити, що додавання до стандартних доз НПЗП міорелаксанту центральної дії зі знеболювальним ефектом тіоколікозиду (препарат **Тійозид®** компанії Nobel) при симптоматичному лікуванні болю дає кращі результати, дозволяючи синергічно

зменшити болювий синдром та м'язове напруження. Тійозид® здатний розривати патологічне коло «біль – м'язовий спазм – ішемія – прозапальні цитокіни – подразнення болювих рецепторів». Він проявляє селективну афінність до рецепторів ГАМК і гліцину, міорелаксуючий ефект проявляється переважно на супраспінальному рівні.

Поєднання препарату Етол Форт (етодолаку) по 1 таблетці 400 мг двічі на добу з Тійозидом® (тіоколікозидом) по 1 таблетці 8 мг/добу добре переноситься та не викликає підвищення частоти побічних ефектів (Aksoy et al., 2002). Наприклад, у дослідженні за участю пацієнтів із гострим болем у попереку було засвідчено безпеку й ефективність комбінації 8 мг/добу тіоколікозиду + 800 мг/добу етодолаку порівняно з 300 мг/добу толперизону + 800 мг/добу етодолаку, зокрема, втричі нижчу частоту виникнення сонливості та значно більшу ефективність у знятті болю та спазму. Як наслідок, було рекомендовано саме комбінацію тіоколікозиду з етодолаком (Gorg et al., 2003).

Порівняльну характеристику найчастіших побічних ефектів міорелаксантів наведено у таблиці.

Відтак, застосування патогенетично обґрунтованої комбінації фармакотерапевтичних засобів у комплексному лікуванні осіб із КРБС І на тлі переломів дистального кінця променевої кістки дозволяє ефективно зменшити інтенсивність болювого синдрому, усунути ознаки невропатичного болю та значно покращити функціональну здатність ураженої кінцівки.

Підготувала **Олександра Демецька**



ДАЙДЖЕСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Антифосфоліпідні автоантитіла у сироватці крові як нова причина розвитку тромбозу в пацієнтів із COVID-19

Пацієнти із коронавірусом мають високий ризик розвитку тромботичних оклюзій артерій та вен. При проведенні гістопатології легенів у хворих, які померли через COVID-19, часто виявляли тромбоз дрібних судин, основу якого становить фібрин. Антифосфоліпідний синдром – це набута і потенційно небезпечна для життя тромбофілія, при якій розвиваються патогенні автоантитіла, що впливають на фосфоліпіди та фосфоліпід-зв'язувальні білки. Протромботичні антифосфоліпідні автоантитіла (aPL) також можуть тимчасово виникати у пацієнтів із тяжкими захворюваннями та різними інфекціями, зокрема у хворих на COVID-19.

За даними нещодавно проведеного випробування Y. Zuo et al. (2020), більш ніж половина пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, мають у крові aPL, які здатні спричинити розвиток венозної та артеріальної тромбоемболії. Як засвідчив один із дослідників, доктор медицини Й. Канті з Серцево-судинного центру ім. Франкеля при Мічиганському університеті в Ен-Арборі та Національного інституту серця, легенів і крові у Меріленді (США), у таких хворих може спостерігатися невпинний, самопосилювальний цикл запалення та згортання крові в організмі.

У межах дослідження в 172 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, виміряли вісім типів aPL-антитіл у сироватці крові. Було виявлено, що 89 хворих (52%) мали позитивний результат принаймні на один тип антитіл до aPL, а 52 (30%) – з використанням титру ≥ 40 одиниць. Титри «від помірних до високих» спостерігалися приблизно у двох третинах позитивних зразків.

Більшість позитивних зразків були пов'язані з трьома типами автоантитіл до aPL: IgG до фосфатидилсерину/протромбіну (aPS/PT) (24%), IgM до антикардіоліпіну (aCL) (23%) та IgM до aPS/PT (18%). Вищі титри aPL-антитіл асоціювалися з гіперактивністю нейтрофілів, зокрема вивільненням позаклітинних пасток нейтрофілів (NET), більшою кількістю тромбоцитів, тяжчим перебігом респіраторного захворювання та нижчою швидкістю клубочкової фільтрації.

У 36 пацієнтів зразки сироватки крові були відібрані в різні моменти часу, доступні для тестування на антитіла до aPL, що дозволило провести лонгітудинальний аналіз. Із метою класифікації позитивних результатів для кожного з цих хворих використовували найвищий доступний сироватковий титр aPL-антитіл. Серопозитивність також оцінювали із застосуванням лише першого доступного зразка сироватки з однаковими позитивними показниками.

Для подальшого з'ясування антигенної специфічності автоантитіл у зразках сироватки крові з позитивним результатом щодо антитіл до aPS/PT дослідники

виміряли наявні у них автоантитіла до фосфатидилсерину. Ні IgG до aPS, ні IgM до aPS не корелювали з титрами антитіл до aPS/PT. Це свідчить про те, що антитіла до aPS/PT у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 насамперед розпізнавали протромбін.

Як свідчать нові дані досліджень за участю пацієнтів із тромбозами, активовані нейтрофіли, особливо утворення NET, зумовлюють формування тромбів у артеріальному, венозному та мікроциркуляторному судинному руслах. Також показано, що NET відіграють патофізіологічну роль у розвитку антифосфоліпідного синдрому.

Таргетна терапія, спрямована на NET, може мати велике значення у лікуванні тромботичних захворювань, до яких потенційно відноситься й COVID-19. Вчені відзначили, що дипіридамом, наприклад, пригнічував опосередкований aPL-антитілами нетоз і пом'якшував венозний тромбоз у мишей в лабораторних умовах. Своєю чергою в поточному дослідженні дипіридамом інгібував IgG-опосередковане вивільнення NET із нейтрофілів в осіб із COVID-19 in vitro.

Також із метою оцінки ефективності дипіридамолу й розриву нескінченного циклу запалення та тромбозів у пацієнтів із COVID-19 було розпочате рандомізоване клінічне випробування DICER. Окрім того, науковці прагнуть використовувати більш систематичний підхід до вивчення плазмаферезу в підгрупі хворих на COVID-19 із високими титрами антитіл до aPL. До того ж вони хочуть визначити, наскільки плазма видужуючих може містити aPL-антитіла або інші протромботичні автоантитіла на додаток до захисних антитіл проти SARS-CoV-2.

Таким чином, отримані у випробуванні Y. Zuo et al. (2020) дані свідчать про те, що половина хворих, госпіталізованих із COVID-19, мали позитивний результат на aPL-антитіла, які є потенційно патогенними. Більшість позитивних зразків були пов'язані з трьома типами автоантитіл: IgG до aPS/PT, IgM до aCL та IgM до aPS/PT. Відсутність систематичного відстеження aPL-антитіл під час госпіталізації пацієнтів із COVID-19, а також після виписки можна вважати обмежувальним фактором, що чинив потенційний вплив на результати аналізу. В майбутніх дослідженнях науковці планують скорегувати ці моменти.

Як вважає один із дослідників, доктор медицини Д. Найт з Медичного центру Мічиганського університету (США), особи з позитивними тестами на антитіла можуть отримувати користь від лікування потужними антикоагулянтами. І хоча зарано вважати, що отримані висновки про aPL-антитіла кардинально змінять клінічну практику, цілком можливо, вдасться краще персоналізувати лікування COVID-19. Окрім того, ці результати дають поштовх для проведення нових надійніших досліджень тромбозу та запалення у пацієнтів із COVID-19.

За матеріалами www.stm.sciencemag.org