

Л. М. Петрушина, Е.Н. Тренина, ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская центральная районная больница»

КОМПЛЕКСНЫЙ РЕГИОНАРНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ключевые слова: комплексный регионарный болевой синдром у детей, хронические болевые синдромы у детей, аллодиния, хроническая боль, посттравматические стрессовые расстройства

Keywords: complex regional pain syndrome, chronic pain syndrome in children, allodynia, chronic pain, post-traumatic stress disorder

Резюме. Комплексный регионарный болевой синдром является патологическим состоянием, развивающимся вследствие воздействия внешних факторов и характеризующимся болевым синдромом, соматическими и вегетативными неврологическими расстройствами. В педиатрической практике он встречается редко, что приводит к поздней диагностике и несвоевременному началу комплексной терапии.

Целью настоящего исследования является представление современных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и лечение комплексного регионарного болевого синдрома у детей.

Для реализации цели выполнен поиск литературы по базам данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar, Elibrary и CyberLeninka. Преобладающим фактором развития синдрома является повреждение мягких тканей нижних конечностей. Патогенез во многом остается неясным, согласно современным представлениям, ведущими факторами являются воспаление и патологические изменения нервной ткани. Психологические факторы, такие как депрессия и психологический стресс, оказывают влияние на тяжесть течения и исходы КРБС. В клинической картине преобладают боль и вегетативные расстройства в виде отека, цианоза и похолодания пораженных отделов конечности.

Лечебные мероприятия направлены на купирование боли и восстановление функции конечности. Стандартной стратегией является комбинация фармакологической, физической и психологической терапии. Инвазивные методы используются при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Исходы лечения в основном благоприятные, но отмечается высокая частота рецидивов.

Результаты исследования могут быть использованы в практике участкового педиатра, невролога и детского хирурга.

Summary. Complex regional pain syndrome is a pathological condition that develops as a result of external factors and is characterized by pain, somatic and autonomic neurological disorders. In pediatric practice, it is rare, which leads to late diagnosis and untimely start of complex therapy.

The purpose of this study is to present current views on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of pediatric complex regional pain syndrome.

To purpose realization, a literature search was performed in the PUBMED, PUBMED CENTRAL, Google Scholar, eLIBRARY and CYBERLENINKA databases.

The predominant etiological factors are the lower extremities soft tissues damages. The pathogenesis remains mainly unclear, according to current concepts; the leading factors are inflammation and pathological changes in the nervous tissue. Psychological factors such as depression and psychological stress influence the severity and outcome of CRPS.

In clinics pain and autonomic disorders in the form of edema, cyanosis and coldness of the affected limb is dominated. Management is aimed to pain relief and limb function restoration. The standard strategy is a combination of pharmacological, physical and psychological therapy. In inefficiency of conservative therapy invasive methods are used. Treatment outcomes are generally favorable, but accompanied with a high recurrence rate.

The results of the study can be used in the practice of a pediatrician, neurologist and pediatric surgeon.

Для цитирования: Петрушина Л.М., Тренина Е.Н. Комплексный регионарный болевой синдром в педиатрической практике (обзор литературы) // Практика педиатра. 2023. № 3. С. 35–44.

For citation: Petrushina L.M., Trenina E.N. Complex regional pain syndrome in pediatric practice (review references). Pediatrician's Practice. 2023;(3):35–44. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Хронические болевые синдромы у детей встречаются довольно часто, особенно они характерны для подросткового возраста. В США около 5% детского населения страдает от умеренных и выраженных хронических болевых синдромов, влияющих на качество жизни и в значительной степени уменьшающих трудоспособность детей [1, 2]. Дети с хроническими болевыми синдромами чаще пропускают школу, являются постоянными потребителями анальгетиков, требуют многочисленных и продолжительных обследований. С переходом во взрослую сеть у них сохраняется высокий риск нуждаемости в психологических реабилитационных программах и склонность к употреблению наркотических препаратов [2]. Наиболее известными видами хронических болевых синдромов в педиатрической практике являются хроническая головная боль, синдром выраженной миофасциальной боли и комплексный регионарный болевой синдром.

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) занимает особое место в когорте хронических болевых синдромов, т. к. он, кроме непосредственно боли, сопровождается вегетативными расстройствами и ограничениями двигательных функций. В настоящее время течение данного синдрома, его диагностические критерии, непосредственные и отдаленные исходы являются недостаточно изученными, что в значительной степени затрудняет диагностику и своевременное начало лечебных мероприятий. В доступной литературе мы не нашли отечественных публикаций, посвященных комплексному регионарному болевому синдрому в педиатрической практике.

Целью исследования является представление современных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и лечение комплексного регионарного болевого синдрома у детей.

Материал и методы. Для реализации цели выполнен поиск по базам данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar, Elibrary и CyberLeninca 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 краткие рефераты статей, не содержащие полноценной информации о проведенном исследовании.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Первые упоминания о комплексном регионарном болевом синдроме встречаются в трудах А. Paré и J. Hunter в XVII–XVIII вв., однако системное изуче-

ние данной патологии началось лишь в XX в., когда после двух мировых войн возникло большое количество пострадавших с неблагоприятными последствиями травматических повреждений. Совершенствование инструментальной диагностики позволило установить связь развития КРБС с изменениями вегетативной нервной системы. Во второй половине XX века появились множественные определения и классификации комплекса симптоматики, развивающейся после повреждений и заболеваний конечности и характеризующейся болевым синдромом, неврологическими и трофическими расстройствами. Вплоть до сравнительно недавнего времени КРБС был описан только у взрослых. Первые наблюдения КРБС у детей были опубликованы в 70-х гг. XX в., при этом для его обозначения использовались различные термины: «рефлекторная нейроваскулярная дистрофия», «рефлекторная симпатическая дистрофия», «каузалгия» и пр. [3].

В 1993 г. Международная ассоциация по лечению боли (IASP) на консенсусной встрече в Orlando (Флорида, США) предложила обобщающий термин «комплексный регионарный болевой синдром». В настоящее время под этим определением понимают патологическое состояние в виде хронического болевого синдрома, которое развивается после воздействия повреждающего фактора и не ограничивается зоной иннервации одного периферического нерва, при этом характер симптоматики явно непропорционален первоначальному воздействию фактору.

На современном этапе развития медицинской науки выделяют три типа комплексного регионарного синдрома: КРБС I типа, развитие которого не связано с повреждением крупного нервного ствола, КРБС II типа, развивающийся на фоне повреждения периферического нерва и КРБС III типа, или КРБС-NOS (non other specified), к нему относят случаи, не полностью укладывающиеся в диагностические критерии КРБС, но клинически более схожие с двумя предыдущими типами, чем с другой патологией [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические исследования по КРБС у детей крайне ограничены, известно, что он встречается гораздо реже, чем у взрослых. По данным Н. Abu-Arafeh и I. Abu-Arafeh, распространенность КРБС у детей и подростков составляет 1,16 на 100 тыс. детского населения [5]. Удельный вес детей и подростков составляет не более 10% от общего количества пациентов с КРБС [6]. В последнем системном обзоре, опубликованном в 2017 г. и включавшем 10 исследований с общим количеством 446 пациентов, указывается, что, в отличие от взрослых пациентов, в детском возрасте КРБС преимущественно наблюдается у девочек (85%), отличительной чертой его является также более частое поражение нижних конечностей (70–72%).

Поражение верхних конечностей отмечено в 20–25%, другие локализации в 1,7% наблюдений [7]. В отличие от взрослых, у детей довольно часто (в 15% случаев) наблюдались вторичные очаги поражения, в 5% случаев эти очаги развивались на ипсилатеральной и в 10% на контралатеральной сторонах [5]. Ассоциация с травмой наблюдалась у 71% пациентов [5]. Средний возраст пациентов составляет 12–13 лет [8], существуют лишь крайне редкие наблюдения КРБС у детей дошкольного возраста [9]. Превалирующую роль играет КРБС I типа, его преобладание более выражено, чем у взрослых пациентов и составляет 94,8% [7]. Данные по распространенности КРБС III крайне вариабельны, большинство исследователей у детей его не находят, однако, по данным С. Cuschiario и соавт., частота КРБС-NOS составляет более 19% [10].

ПАТОГЕНЕЗ

Пусковым механизмом КРБС у взрослых пациентов в большинстве случаев является перелом костей конечностей. Характерным повреждением, наиболее часто ассоциирующимся с развитием КРБС, является перелом дистального отдела лучевой кости. У детей в большинстве случаев триггером КРБС являлась сравнительно легкая травма мягких тканей – ушиб или растяжение связочного аппарата. Хирургические вмешательства в качестве пускового механизма зафиксированы у 3,4% пациентов. Около 15% пациентов в анамнезе указывали на наличие других болевых синдромов (хроническая головная боль, рецидивирующие боли в животе и пр.) [11].

Патогенез развития КРБС до настоящего времени полностью не выяснен, согласно современным представлениям, у взрослых и детей он развивается по схожему сценарию [7, 12]. Пусковым механизмом патологического процесса является воспаление и нарушения нейро-пептидных связей [13]. Воспаление является физиологическим ответом на травму, однако при КРБС оно приобретает затяжной и выраженный характер. Избыточная активация иммунной системы вызывает пролиферацию кератиноцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин 1- β и фактор некроза опухолей- α , стимулирующих иммунный каскад и гистамин-индуцированную вазодилатацию, клинически проявляющиеся болью и отеком пораженной конечности [14].

Особую роль в патогенезе КРБС играет нейропатический ответ, также связанный с воспалительной реакцией. Активация периферических ноцирецепторов М-волокон провоцирует трансмиссию болевого сигнала афферентно в дорзальные ганглии и эфферентно по направлению к пораженным тканям. Результатом обратной трансмиссии является выработка провоспалительных нейропептидов, включающих субстанцию Р и кальцитонин-ген-связанный

пептид (CGRP) [15]. В одном из последних исследований указывается на существенную дегенерацию у пациентов с КРБС нервных волокон А- α , в то время как волокна А- σ сохраняются. По мнению авторов, именно этой диспропорцией объясняется развитие аллодинии и гипералгезии [16].

Клиническая манифестация, выражающаяся в изменении цвета кожи и потоотделения, в настоящее время объясняется дисбалансом вегетативной нервной системы [17]. В норме симпатическая активация ведет к высвобождению катехоламинов, в частности норадреналина, которые связывают α -1 адренергические рецепторы, вызывая вазоконстрикцию. У пациентов с КРБС наблюдается снижение уровня норадреналина в тканях пораженной конечности, но увеличение экспрессии других системных катехоламинов. В острой фазе КРБС угнетается активность симпатической нервной системы, что приводит к снижению циркуляции норадреналина [18]. В результате происходит дисрегуляция и сенсibilизация периферических α -1 рецепторов, что приводит к вазодилатации, гиперемии и гипертермии пораженной конечности [19]. 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 α -1 рецепторов, что выражается в вазоконстрикции, развитию холодной и цианотичной конечности [18, 19].

Патологические изменения затрагивают не только периферическую, но и центральную нервную систему. Постоянная и аномальная нервная активность после воздействия провоцирующего фактора вызывает эффект раздражения в задних рогах спинного мозга. Данный эффект, предположительно, передается с помощью нейропептидов глутамата и субстанции Р, уменьшая порог ответа на механические и термические стимулы, что также провоцирует развитие аллодинии и гиперпатии. В экспериментальных исследованиях на лабораторных крысах было продемонстрировано, что антагонисты субстанции Р снижают интенсивность аллодинии [20]. С течением времени в центральной нервной системе, так же, как и в периферической, развиваются дегенеративные изменения. В исследовании F. Di Pietro и соавт. установлено, что у пациентов с КРБС снижаются представления пораженной конечности в соматотопических отделах коры головного мозга, это ведет к моторной дисфункции и тактильным нарушениям при распознавании предметов, а также к уменьшению объема движений и дистонии сгибателей запястья и пальцев кисти [21].

Роль психологических факторов в развитии КРБС изучается в течение нескольких десятилетий, но результаты исследований долго оставались противоречивыми. В последнее время получены данные,

свидетельствующие о наличии взаимосвязи между психологическими расстройствами и КРБС. Какой-либо определенный психологический статус не предрасполагает к развитию КРБС, однако он может оказывать влияние на интенсивность болевых ощущений и их хронизацию [22]. Самым распространенным психологическим расстройством у пациентов с КРБС является депрессия [23]. Выявлена связь между частотой посттравматических стрессовых расстройств и КРБС: она была выше, чем в контрольных группах [24]. Психологический стресс влияет и на степень прогрессирования КРБС. При наличии высокого уровня тревожности, страха перед болевыми ощущениями и чувства опустошенности характерно более тяжелое 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 провоцирует тяжелое течение КРБС, т. к. приводят к увеличению концентрации цитокинов в ответ на болевую стимуляцию. Уровень депрессии и отрицательного эмоционального фона коррелирует с уровнем боли по визуально-аналоговой шкале [25, 26]. В ряде исследований указывается на ключевую роль психологических факторов в развитии КРБС у детей. По данным некоторых авторов, уровень психологических дистрессовых расстройств у детей с КРБС был более высоким по сравнению со здоровыми сверстниками [27, 28]. В то же время D.E. Logan и соавт., используя стандартные методы психологической оценки, выявили, что уровень психологического дистресса (раздражительность, депрессия и способность переносить боль) у пациентов с КРБС не отличался от пациентов с другими состояниями, сопровождавшимися хронической болью (головной, абдоминальной или поясничной) [29].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Для КРБС характерна фазность течения. В раннем периоде развития синдрома наблюдается отек и гиперемия конечности (теплая фаза), которые постепенно сменяются ее цианозом, мраморной окраской и похолоданием (холодная фаза). В отличие от взрослых, у детей четкого разграничения по фазам не наблюдается, симптоматика является более сглаженной. На ранней стадии на фоне отека преобладают (81%) похолодание кожных покровов, их мраморная окраска и цианоз [30]. Нетипичным для детей является также формирование стойких контрактур и деформаций, характерных для финальной стадии КРБС у взрослых. Также для детей менее характерным является развитие трофических нарушений кожи с изменениями ногтей и волос [7, 8]. Основные клинические признаки КРБС и их частота представлены в таблице 1.

Таблица 1. Субъективная и объективная симптоматика КРБС [7]

Категории признаков	Субъективные (%)	Объективные (%)
Аллодиния	67,8	72,9
Гиперестезия	45,8	81,4
Температурная асимметрия	55,9	39,0
Отек	37,3	25,4
Трофические изменения	30,6	30,6
Слабость	11,9	54,2
Уменьшение объема движений	10,2	62,7
Дистония	–	20,3
Тремор	–	1,7
Парез	–	1,7

Двигательная симптоматика у детей, в отличие от взрослых пациентов, включает не только мышечную слабость и уменьшение объема движений, но и тремор, дистонию, подергивания конечностей, спазмы мускулатуры и затруднения при начале движений [8, 31]. Самым распространенным двигательным нарушением у детей является мышечная дистония [31].

Аллодиния часто вызывает необходимость защиты пораженного сегмента конечности от болезненных стимулов, например отказ от ношения обуви или носков. Подобное поведение способствует формированию психологических комплексов, препятствует социальной активности детей, участию в играх и групповых спортивных занятиях [2].

В 2003 г. согласительной комиссией Международной ассоциации по лечению боли (IASP) на конференции в Будапеште был принят диагностический алгоритм, известный как Будапештские критерии. Данный алгоритм включал четыре категории признаков: первой категорией являлась длительная боль, несоразмерная полученному повреждению, второй – наличие сенсорных, судомоторных и моторно-трофических признаков, ощущаемых самим пациентом, третьей – наличие этих же признаков, выявляемых при объективном исследовании, четвертой категорией – отсутствие другого доминирующего заболевания с вышеуказанными признаками. В 2019 г. на очередной согласительной конференции Будапештские критерии были уточнены, современная их версия представлена в таблице 2.

Будапештские критерии, как диагностический инструмент, характеризуются высокой чувствительностью (99%) и умеренной специфичностью (44–68%) [33], однако у детей они до настоящего времени не валидизированы. Несмотря на это, по мнению большин-

Таблица 2. Современная интерпретация Будапештских критериев [32]

Для диагностики КРБС необходимо наличие критериев А–D:
A. Персистирующая боль, диспропорциональная провоцирующим событиям B. Наличие как минимум одного субъективного признака в трех и более категориях C. Наличие как минимум одного объективного признака в двух и более категориях D. Отсутствие другой более вероятной патологии с данными признаками
Субъективные признаки
Категория 1. Аллодиния к легкому прикосновению/поглаживанию кисточкой, и/или температурным раздражителям и / или глубоким соматическим раздражениям, и/или движениям в суставах, и/или гипералгезия при покалывании Категория 2. Вазомоторные изменения. Температурная асимметрия и/или изменения/асимметрия окраски кожи Категория 3. Судомоторные изменения/отеки. Отек и/или изменения/асимметрия потоотделения Категория 4. Моторные/трофические изменения. Уменьшение объема движений и/или моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения волос, ногтей, кожи
Объективные признаки
Категория 1. Аллодиния к легкому прикосновению/поглаживанию кисточкой, и/или температурным раздражителям и /или глубоким соматическим раздражениям Категория 2. Вазомоторные изменения. Температурная асимметрия и/или изменения/асимметрия окраски кожи Категория 3. Судомоторные изменения/отеки. Отек и/или изменения/асимметрия потоотделения Категория 4. Моторные/трофические изменения. Уменьшение объема движений и/или моторная дисфункция (слабость, тремор, дистония) и/или трофические нарушения волос, ногтей, кожи

ства исследователей, Будапештские критерии можно использовать для диагностики КРБС у детей [7, 8].

По мнению G. Mesaroli и соавт., у детей определяется меньше объективных и субъективных признаков, отраженных в критериях, что требует пересмотра пороговых показателей диагностики КРБС в детской практике [7]. Ряд авторов считают, что для детей, в отличие от взрослых, характерны атипичные признаки КРБС, когда наряду с конечностями поражается шея или существует поражение одновременно нижних и верхних конечностей. Для этих атипичных форм характерна более низкая эффективность консервативной терапии, при них чаще приходится использовать инвазивные методы лечения. Согласно некоторым данным, у пациентов с атипичными формами КРБС в анамнезе чаще присутствуют психические расстройства (последствия сексуального насилия, неврогенная анорексия и др.) [34, 35]. Однако существует мнение о том, что данные атипичные формы не являются проявлениями КРБС [36].

Одним их характерных и отличительных признаков КРБС у детей является его поздняя диагностика. Если у взрослых пациентов процесс диагностики занимает несколько недель, то у детей диагноз устанавливается в среднем через 3–7 месяцев после появления симптоматики [7, 12]. Основными причинами поздней диагностики являются редкость КРБС у детей и отсутствие настороженности специалистов в плане возможного его развития. В то же время раннее начало лечения имеет критическое значение для прогноза заболевания [11].

Дифференциальная диагностика КРБС должна проводиться с патологией соединительной ткани (фасцииты и миозиты), а также с костной патологией (остеомиелиты и костные опухоли). В дифферен-

циальной диагностике могут быть полезными УЗИ, рентгенографические исследования и МРТ [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение КРБС у детей основано на тех же принципах, что и у взрослых, и направлено на купирование боли и восстановление функции пораженной конечности. Стандартной стратегией является мультидисциплинарный подход, комбинирующий фармакологическую, физическую и психологическую терапию. Инвазивные методы лечения используются при отсутствии достаточного эффекта от консервативной терапии, проводимой в течение 4–5 недель [11].

В отличие от взрослых пациентов, у детей лечебные мероприятия начинаются не с лекарственной, а с физической и психологической терапии [4, 12]. Фармакологические средства используются в качестве адъювантной поддержки [37].

Физическая терапия включает борьбу с аллодинией (работа с материалами различной степени жесткости, массаж с различными градиентами компрессии, контрастные ванны), тренировку выносливости (велотренажеры с регулировкой нагрузки, беговые дорожки), а также разработку отдельных мышечных групп с помощью специальных комплексов упражнений. Широко используются также игровые упражнения на координацию и балансировку тела [10].

Психотерапия или психо-поведенческая терапия направлена на купирование негативных реакций на боль путем психологических методов повышения толерантности к боли, а также включает обучение мышечной релаксации и диафрагмальному дыханию, идентификацию депрессивных мыслей и изменение депрессивного настроения, придание уверенности в

себе, нормализацию режима нагрузки и отдыха, нормализацию сна [10]. По данным D.D. Sherry и соавт., использование психо-поведенческой и физической терапии позволило добиться полного регресса симптоматики у 74,7% пациентов [38].

Показания к назначению фармакологической терапии до настоящего времени четко не определены. По мнению G. Williams и R. Howard, она должна использоваться при недостаточной эффективности немедикаментозного лечения, главным образом при сохраняющемся болевом синдроме [37]. По мнению A.K. Low и соавт., роль медикаментозной терапии сводится к созданию оптимальных условий для мобилизации пораженной конечности и облегчения лечебной физкультуры [39]. Однако другие исследователи используют лекарственную терапию гораздо шире. По данным G. Mesaroli и соавт., фармакологическую терапию в комплексном лечении КРБС получали 87% пациентов, наиболее часто назначались габапентин (50,8%), amitриптилин (28,8%), ацетаминофен (28,8%), нестероидные противовоспалительные средства (30,5%), трамадол 11,9%, опиоиды использовались лишь у 1,7% пациентов [7].

Исследований с высоким уровнем доказательности, демонстрирующих эффективность медикаментозной терапии КРБС у детей, до настоящего времени нет. Положительное влияние ряда препаратов отмечено лишь в публикациях со сравнительно небольшим числом включенных пациентов. Ограничения медикаментозной терапии возможны из-за вероятных побочных эффектов, использования off label и неясного влияния некоторых препаратов на развитие головного мозга [12].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно используются при различных формах хронической боли, в том числе и у детей с КРБС. Сравнительных исследований по эффективности НПВП у детей с КРБС нет. По мнению некоторых авторов, они могут быть востребованы на ранних стадиях развития КРБС в виде приема «по требованию» или на продолжительной основе. В последних случаях необходимо дополнительное использование гастропротекторов [37].

Габапентин согласно инструкции может быть назначен для лечения нейропатической боли у взрослых с 18 лет, однако нередко применяется off label в детской практике. Механизм его действия основан на снижении потока ионов кальция, а также на подавлении высвобождения транмиттеров моноаминовой группы, уменьшении глутамат-зависимой гибели нейронов и увеличении синтеза γ -аминомасляной кислоты. S. Brown и соавт. сравнили использование габапентина (900 мг/сут) и amitриптилина (10 мг/сут) у детей и отметили положительное влияние обоих препаратов, выразившееся в уменьшении боли, бессонницы и

функциональных нарушений. Статистических различий в эффективности препаратов не было [40].

Опиоиды используются кратковременно при наличии выраженного болевого синдрома и отсутствия эффекта от ненаркотических анальгетиков. Длительное применение опиоидов крайне нежелательно из-за многочисленных побочных эффектов. При необходимости длительной анальгезии используют инвазивные методы лечения [37].

G. Petje и соавт. применяли внутривенную инфузию илопроста – аналога простациклина, механизмом действия которого является угнетение влияния серотонина и гистамина на микроциркуляторное русло. Авторы отметили значительное снижение боли по визуально-аналоговой шкале и низкий удельный вес рецидивов [41]. Однако в связи с большим количеством побочных эффектов (гипотония, тошнота, головные боли) данный препарат не нашел применения в детской практике лечения КРБС [12]. Имеются единичные публикации об использовании других фармакологических средств: кальцитонина, бифосфонатов и кетамина, однако ввиду отсутствия доказательной базы их эффективность остается неясной.

В большинстве случаев использование консервативных опций является эффективным, но при резистентном течении в лечебный процесс включают инвазивные методы: симпатические блокады, продленную регионарную и эпидуральную анестезию, симпатэктомию и электростимуляцию спинного мозга. Еще одним показанием к инвазивным методам лечения является невозможность проведения физической реабилитации из-за выраженной болезненности процедур. В этих случаях реабилитационные мероприятия проводятся под прикрытием пролонгированной анестезии [42]. Частота использования инвазивных методов в комплексном лечении КРБС варьирует от 8,5 до 35% [7]. Контролируемых исследований по эффективности и безопасности инвазивных методов лечения у детей до настоящего времени нет, отсутствуют также сравнительные исследования неинвазивных и инвазивных методов. Использование инвазивных методик основывается на их эффективности у взрослых пациентов, а также на результатах описаний отдельных случаев и небольших серийных наблюдениях [43, 44, 45]. По данным В. Zernikow, в последние годы чаще используются продленная регионарная анестезия (60%), симпатические блокады (20%) и продленная эпидуральная анестезия (20%) [36].

Среди методов, связанных с воздействием на симпатическую нервную систему, наиболее часто используются блокады звездчатого ганглия и симпатических интраневральных ветвей (Kuntz's nerve) при поражении верхних и блокады поясничного симпатического ствола при поражении нижних конечностей. По дан-

ным обзором M.J. Rodrigues, несмотря на значительный опыт использования, эффективность симпатических блокад остается противоречивой. В настоящее время они постепенно уступают другим инвазивным методикам. Основным недостатком являются множественные инъекции, увеличивающие риск осложнений [11].

Химическая и оперативная симпатэктомия у детей используется крайне редко, по данным R.T. Wilder, она способна улучшать микроциркуляцию и уменьшать отек, но не влияет на интенсивность болей [46].

Продленная регионарная анестезия в настоящее время является наиболее часто используемой инвазивной процедурой. По данным С. Cuschiario и соавт., из 30 пациентов, которым проводились инвазивные процедуры, у 24 выполнена катетеризация нервных стволов, из них у двух пациентов для продленной анальгезии поражений верхней конечности и у 22 для анальгезии поражений нижней конечности. На нижней конечности преимущественно использовалась катетеризация седалищного нерва (18 пациентов). Для анальгезии авторы использовали 0,1–0,15% раствор ропивакаина, вводимый с помощью инфузomата со скоростью от 6 до 12 мл/час. Эффективность процедура оценивалась на третьи сутки, если в течение 6 часов боли не превышали отметки в 2 балла по шкале ВАШ, инфузия прекращалась [10]. Ряд современных авторов высказывают мнение о низкой эффективности продленной регионарной анестезии и внутривенных блокад с использованием местных анестетиков. Уменьшение боли и увеличение физической активности при использовании данных методик наблюдалось лишь соответственно у 55% и 50% пациентов [11, 36].

Одним из наиболее распространенных инвазивных методов при КРБС в педиатрической практике является продленная эпидуральная анальгезия. Описаны различные протоколы использования эпидуральной анестезии: вместе с анестетиками в эпидуральное пространство вводят фентанил, клонидин и адреналин. Продолжительность использования анестезии, по разным данным, составляет от 4 дней до 4 недель [42]. Среди негативных явлений регионарных блокад наиболее изученными являются последствия продленной эпидуральной анестезии, к которым относятся респираторная депрессия, моторный блок, симпатический блок с гипотензией и задержка мочеиспускания. Данных о частоте представленных осложнений нет. В большинстве случаев их удается избежать при тщательном титровании вводимых препаратов [11].

Методы, основанные на электрической стимуляции нервных волокон, при КРБС у детей используются очень редко. В последнем обзоре J. Karri и соавт. выполнен анализ 11 публикаций с общим числом 19 пациентов [47]. Во всех случаях электростимуляция использовалась у пациентов, рефрактерных к ранее проводимому консервативному и инвазивному лече-

нию. Чаще применялась электростимуляция задних рогов спинного мозга, механизм действия которой основан на теории воротного контроля боли (gate control theory), выдвинутой R. Melzack и P. Wall в 1965 г. Согласно данной теории регулирующим звеном в передаче болевых импульсов выступает желатинозная субстанция задних рогов спинного мозга, угнетая импульсы, проходящие по толстым и усиливая импульсы, проходящие по тонким волокнам. Эффект электростимуляции заключается в модуляции гипервозбудимости нейронов и концентрации нейротрансмиттеров, воздействии на уровень белков в спинномозговой жидкости. Уровень белков спинномозговой жидкости, в свою очередь, модифицирует ноцицептивные сигналы, иммунную регуляцию и нейропластичность [48, 49]. В последнее время стали появляться отдельные описания успешного использования электростимуляции дорзальных ганглиев у детей с рефрактерными формами КРБС [47, 50]. Основными осложнениями электростимуляции являются инфекция в области имплантации электродов и их миграция. Частота инфекционных осложнений составляет 1–4,9%, они, как правило, носят поверхностный характер и самостоятельно разрешаются после удаления электродов. Частота миграции электродов и связанные с данным осложнением ревизионные вмешательства описаны у 16% пациентов. По мнению J. Karri и соавт., методики, связанные с имплантируемыми материалами, следует с осторожностью использовать у детей в период бурного роста в высоту, т. к. в этот период миграция электродов наиболее вероятна [47].

Эффективность инвазивных вмешательств оценить трудно, т. к. их использование проводится в комплексе лечебных мероприятий. По данным современных исследований, при включении инвазивных методик в лечебный процесс существенного уменьшения боли удается достигнуть у 80–99% пациентов. В то же время отсутствие эффекта в виде сохраняющихся болевых ощущений отмечено у 16%, персистенция аллодинии у 7%, до 4% указывали на ухудшение состояния при включении в лечебный процесс инвазивных методик [36]. По мнению В. Zernikow и соавт., роль инвазивных методик в лечении КРБС остается неясной. Данные проведенных исследований в целом противоречивы и не учитывают возможность спонтанной ремиссии, имеют погрешности в отборе пациентов и качестве дальнейшего наблюдения. Отсутствуют стандартные подходы к диагностике и оценке результатов. До настоящего времени не разработана дифференциальная диагностика КРБС от различных психосоматических расстройств, диагноз основывается на критериях, принятых у взрослых и исключении других заболеваний со схожими проявлениями. Положительный эффект от инвазивных процедур часто оценивается как подтверждение

диагноза КРБС [36]. Современные авторы рекомендуют инвазивные методы лишь при неэффективности других лечебных опций [36, 47].

При упорном течении КРБС, рефрактерности к проводимой терапии, комплекс лечебных мероприятий рекомендуют проводить в стационарных условиях. Как правило, речь идет о пациентах с длительным сроком заболевания. В ретроспективном исследовании С. Donado и соавт. представлены 102 пациента с тяжелыми формами КРБС и отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии. Средний срок с момента появления симптоматики до обращения в специализированное медицинское учреждение составил 5,2 месяца. Всем пациентам в комплексе мультимодальной терапии выполнялась продленная регионарная или эпидуральная анестезия, у 45% использовались несколько катетеров, устанавливаемых одновременно или в последовательном порядке [3]. По данным С. Cuschiaro и соавт., наблюдавших 31 госпитализированного пациента, средний срок заболевания до госпитализации составил 6 месяцев. У большинства госпитализированных наблюдались выраженные функциональные изменения: 14 (45%) при передвижении пользовались костылями, 3 (10%) – ходунками и 6 (19%) самостоятельно не передвигались. В программу комплексного лечения, помимо продленной эпидуральной или регионарной анальгезии, включалась физическая, психологическая терапия, комплексы упражнений йоги, релаксация, музыкальная терапия и другие методы. Параллельно с лечебными программами проводилось очное обучение по школьной программе. Во время стационарного лечения не разрешалось пользование мобильными телефонами, пользование персональными компьютерами разрешалось лишь на время обучения. Посещения родителей ограничивались двумя часами в день. Средняя продолжительность стационарного лечения составила 8,2 дня [10].

ИСХОДЫ

Средние сроки лечения детей с КРБС, по данным разных источников, составляют от 3 до 7 недель [10, 51]. Течение заболевания у детей отличается более благоприятным прогнозом, чем у взрослых: удельный вес полного разрешения симптоматики варьирует от 46 до 93%, в детской практике крайне редко наблюдаются тяжелые инвалидизирующие деформации, контрактуры и трофические расстройства [46, 52]. Однако для детей характерны более высокие показатели рецидивов КРБС, достигающие, по некоторым данным, 50% [46, 52]. Основным фактором, ассоциированным с неблагоприятными исходами, является длительность заболевания до обращения за медицинской помощью [7]. По данным С. Cuschiaro и соавт., предиктором рецидивов являются психологические расстройства, сохраняющиеся после выписки из стационара: депрес-

сивное настроение, раздражительность, лабильность психики [10]. Одним из прогностических факторов может быть возраст ребенка: чем он меньше, тем благоприятнее прогноз, однако авторы сообщают лишь о тенденции, не подтвержденной статистически значимыми данными [7]. Существуют данные о менее благоприятном отделенном прогнозе. Согласно исследованию Е.С. Тап и соавт., в отдаленном периоде (в среднем через 12 лет) у 57% пациентов сохранялись боли, усиливающиеся при движениях, у 45% имелась температурная асимметрия кожи и ограничение объема движений в суставах конечности [53].

Таким образом, комплексный регионарный болевой синдром является патологическим состоянием, развивающимся вследствие воздействия внешних факторов и характеризующимся болевым синдромом, соматическими и вегетативными неврологическими расстройствами. В педиатрической практике он встречается редко, что приводит к поздней диагностике и несвоевременному началу комплексной терапии. Чаще наблюдается у девочек в подростковом возрасте, преобладающим пусковым механизмом является повреждение мягких тканей нижних конечностей. Патогенез КРБС во многом остается неясным, согласно современным представлениям, ведущими факторами являются воспаление и патологические изменения нервной ткани. Психологические факторы, такие как депрессия и психологический стресс, оказывают влияние на тяжесть течения и исходы КРБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина складывается из субъективных и объективных признаков. Среди первых превалирует болевой синдром, среди вторых – вегетативные расстройства в виде отека, цианоза и похолодания пораженных сегментов. Тяжелые органические поражения в виде контрактур, трофических расстройств кожи, наблюдаемые у взрослых, для детей нехарактерны. Основным диагностическим инструментом являются Будапештские критерии, предложенные и валидизированные для взрослых пациентов и основанные на ряде объективных и субъективных клинических признаков. Используя данные критерии у детей, необходимо учитывать клинические особенности течения КРБС в детском и подростковом возрасте.

Лечение КРБС у детей основно на тех же принципах, что и у взрослых, и направлено на купирование боли и восстановление функции пораженной конечности. Стандартной стратегией является мультидисциплинарный подход, комбинирующий фармакологическую, физическую и психологическую терапию. Инвазивные методы лечения используются при отсутствии достаточного эффекта от консервативной терапии. Лечебные мероприятия у детей, как правило, начинаются в физической и психо-поведенче-

ской терапии. При неэффективности консервативного лечения, в частности при выраженном болевом синдроме, используются фармакологические блокады симпатических и регионарных нервных стволов, а также продленная эпидуральная анестезия. В настоящее время исследуются эффективность электростимуляции нервных волокон, в частности задних рогов спинного мозга и дорзальных ганглиев.

Исходы лечения КРБС у детей более благоприятны, чем у взрослых, однако выше удельный вес рецидивов заболевания. Доказанными факторами, ухудшающими прогноз, являются длительность заболевания до обращения и наличие психологических расстройств. ■

Литература

1. Huguet A, Miro J. The severity of chronic pediatric pain: an epidemiological study // *J Pain*. 2008. Vol. 9. No. 3. P. 226–236. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.015>
2. Tileston KR, Griffin A, Wagner JUFM et al. Team approach: complex regional pain syndrome in children and adolescents // *J Bone Joint Surg*. 2020. Vol. 8. No. 4. P. e0174. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00174
3. Donado C, Lobo K, Velarde-Alvarez M et al. Continuous regional anesthesia and inpatient rehabilitation for pediatric complex regional pain syndrome // *Reg Anesth Pain Med*. 2017. Vol. 42. P.527–534. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000593>
4. Viscio A, Testa G, Culmone A et al. Treatment of complex regional pain syndrome in children and adolescents: a structured literature scoping review // *Children*. 2020. Vol. 7. P. 245. <https://doi.org/10.3390/children7110245>
5. Abu-Arafah H, Abu-Arafah I. Complex regional pain syndrome in children: incidence and clinical characteristics // *Arch Dis Child*. 2016. Vol.101. P. 719–723. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-310233>
6. Tan EC, Zijlstra B, Essink ML et al. Complex regional pain syndrome type I in children // *Acta Paediatr*. 2008. Vol. 97. P. 875–879. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00744.x>
7. Mesaroli G., Ruskin D., Campbell F. et al. Clinical features of pediatric complex regional pain syndrome. A 5-years retrospective chart review // *Clin J Pain*. 2019. Vol. 35. P. 933–940. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000759>
8. Abu-Arafah H., Abu-Arafah I. Complex regional pain syndrome in children: a systematic review of clinical features and movement disorders // *Pain Manag*. 2017. Vol. 7. P.133–140. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0036>
9. Güler-Uysal F, Başaran S., Geertzen J.H., Göncü K. A 2 ½-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy syndrome (CRPS type I): Case report // *Clin Rehabil*. 2003; Vol. 17. P. 224–227. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr589oa>
10. Cucchiario G., Craig K., Marks K. et al. Short- and long-term results of an inpatient programme to manage complex regional pain syndrome in children and adolescents // *Br J Pain*. 2017. Vol. 11. No. 2. P. 87–106. <https://doi.org/10.1177/2049463717695695>
11. Rodrigues M.J., Fernandez-Baena M., Barroso A., Yanez A. Invasive management for pediatric complex regional pain syndrome: literature review of evidence // *Pain Physician*. 2015. Vol. 18. P. 621–630. URL <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjQ1OA%3D%3D&journal=92>
12. Lascombes P., Mamie C. Complex regional pain syndrome type I in children: what is new? // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017. Vol. 103. P. 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.04.017>
13. Misidou C., Papagoras C. Complex regional pain syndrome: an update // *Mediterr J Rheumatol*. 2019. Vol. 30. No. 1. P. 16–25. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.1.16>
14. Sommer C., Leinders M., Uceyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain // *Pain*. 2018. Vol. 159. No. 3. P. 595–602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001122>
15. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome // *Nat Rev Rheumatol*. 2015. Vol. 11. P. 639–648. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.100>
16. 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(APR). P. 207. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00207>
17. 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. No. 4. P. 457–467. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00612-0>
18. Kortekaas M.C., Niehof S.P., Stolker R.J., Huygen F.J.P.M. Pathophysiological mechanisms involved in vasomotor disturbances in complex regional pain syndrome and implications for therapy: a review // *Pain Pract*. 2016. Vol. 16. No. 7. P. 905–914. <https://doi.org/10.1111/papr.12403>
19. Goh E.L., Chidambaram S., Ma D. Complex regional pain syndrome: a recent update // *Burn Trauma*. 2017. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0066-4>
20. Guo T.Z., Offley S.C., Boyd E.A. et al. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I // *Pain* 2004. Vol. 108 No. 95. P. e107. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.010>
21. 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. P.1001e18. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.04.001>
22. 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. <https://doi.org/10.2147/JPR.S230394>
23. Taylor S-S., Noor N., Urits I. et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review // *Pain Ther*. 2021. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4.
24. Speck V., Schlereth T., Birklein F., Maihofner C. Increased prevalence of posttraumatic stress disorder in CRPS // *Eur J Pain*. 2017. Vol. 21. No. 3. P. 466–473. <https://doi.org/10.1002/ejp.940>
25. 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. No. 10. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0667-7>
26. Harden R.N., Oaklander A.L., Burton A.W. et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment

- guidelines, 4th edition // *Pain Med.* 2013. Vol. 14: P. 180e229. <https://doi.org/10.1111/pme.12033>
27. Cruz N., O'Reilly J., Slomine B.S. et al. Emotional and neuropsychological profiles of children with complex regional pain syndrome type-I in an inpatient rehabilitation setting // *Clin J Pain.* 2011. Vol. 27. P. 27–34. <https://doi.org/10.1111/pme.12033>
 28. Wager J., Brehmer H., Hirschfeld G. et al. Psychological distress and stressful life events in pediatric complex regional pain syndrome // *Pain Res Manag.* 2015. V. 20. P. 189–194. <https://doi.org/10.1155/2015/139329>
 29. Logan D.E., Williams S.E., Carullo V.P. et al. Children and adolescents with complex regional pain syndrome: more psychologically distressed than other children in pain // *Pain Res Manag.* 2013. Vol. 18. P. 87–93. <https://doi.org/10.1155/2013/964352>
 30. Bayle-Iniguez X., Audouin-Pajot C., Sales de Gauzy J. et al. Complex regional pain syndrome type I in children. Clinical description and quality of life // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015. Vol. 101. P. 745–748. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.06.013>
 31. Munts A.G., Mugge W., Meurs T.S., et al. Fixed dystonia in complex regional pain syndrome: a descriptive and computational modeling approach // *BMC Neurol.* 2011. Vol. 11. P. 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-53>
 32. 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. P. 2346–2348. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002245>
 33. Shim H., Rose J., Halle S., Shekane P. Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practical clinician // *Br J Anaesthesia.* 2019. Vol. 123. No. 2. P. e424–e433. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.030>
 34. Dangel T. Chronic pain management in children. Part II: Reflex sympathetic dystrophy // *Paediatr Anaesth.* 1998. Vol. 8. P. 105–112. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.1998.00750.x>
 35. Agarwal V., Joseph B. Recurrent migratory sympathetically maintained pain syndrome in a child: a case report // *J Pediatr Orthop B.* 2006. Vol. 15. No. 1. P. 73–74.
 36. Zernikow B., Wager J., Brehmer H. et al. Invasive treatments for complex regional pain syndrome in children and adolescents // *Anesthesiology.* 2015. Vol. 122. P. 699–707. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000573>
 37. Williams G., Howard R. The pharmacological management of complex regional pain syndrome in pediatric patients // *Pediatr Drugs.* 2016. Vol. 18. P. 243–250. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0179-z>
 38. Sherry D.D., Wallace C.A., Kelley C. et al. Short- and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy // *Clin. J. Pain.* 1999. Vol. 15. P. 218–223.
 39. Low A.K., Ward K., Wines A.P. Pediatric complex regional pain syndrome // *J Pediatr Orthop.* 2007. Vol. 27. P. 567–572. doi: 10.1097/BPO.0b013e318070cc4d
 40. Brown S., Johnston B., Amaria K. et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children // *Scand J Pain.* 2016. Vol. 13. P. 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.05.039>
 41. Petje G., Radler C., Aigner N. et al. Treatment of reflex sympathetic dystrophy in children using a prostacyclin analog: Preliminary results // *Clin Orthop Relat Res.* 2005. Vol. 433. P. 178–182. doi: 10.1097/01.blo.0000151877.67386.45
 42. Tubic G. Epidural anesthesia to effectively manage pain and facilitate rehabilitation in a pediatric case of complex regional pain syndrome // *Interventional Pain Management Reports.* 2018. Vol. 2. No. 6. P. 209–212. URL https://web.archive.org/web/20210518112330id_/https://painmedicine-casereports.com/current/pdf?article=MjJz&journal=12
 43. Harrison C., Epton S., Bojanic S. et al. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review // *Neuromodulation.* 2018. Vol. 21. P. 225–233. <https://doi.org/10.1111/ner.12685>
 44. Duong S., Bravo D., Todd K.J. et al. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis // *Can J Anaesth.* 2018. Vol. 65. P. 658–684. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1091-5>
 45. Kriek N., Groeneweg J.G., Stronks D.L., Huygen F.J. Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind, randomized placebo controlled trial // *BMC Musculoskelet Disord.* 2015. Vol. 16. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0650-y>
 46. Wilder R.T. Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome // *Clin J Pain.* 2006. Vol. 22. P. 443–448. doi: 10.1097/01.ajp.0000194283.59132.fb
 47. Karri J., Palmer J.S., Charnay A. et al. Utility of electrical neuromodulation for treating chronic pain syndromes in the pediatric setting: a systematic review // *Neuromodulation.* 2021. <https://doi.org/10.1111/ner.13365>
 48. Isagulyan E., Slavin K., Konovalov N. et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: technical advances // *Korean J Pain.* 2020. Vol. 33. No. 2. P. 99–107. <https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.2.99>
 49. 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. No. 6. P. 549–562. <https://doi.org/10.1111/ner.12473>
 50. Pinckard-Dover H., Palmer A., Petersen E.A. A review of neuromodulation for treatment of complex regional pain syndrome in pediatric patients and novel use of dorsal root ganglion stimulation in an adolescent patient with 30-month follow-up // *Neuromodulation.* 2021. Vol. 24. No. 4. P. 634–638. <https://doi.org/10.1111/ner.13257>
 51. Logan D.E., Carpino E.A., Chiang G. et al. A day-hospital approach to treatment of pediatric complex regional pain syndrome: initial functional outcomes // *Clin J Pain.* 2012. Vol. 28. No. 9. P. 766–774. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182457619
 52. Kachko L., Efrat R., Ben Ami S. et al. Complex regional pain syndromes in children and adolescents // *Pediatr Int.* 2008. Vol. 50. P. 523–527. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02625.x>
 53. Tan E.C., Van de Sandt-Renkema N., Krabbe P.F. et al. Quality of life in adults with childhood-onset of Complex Regional Pain Syndrome type I // *Injury.* 2009. Vol. 40. P. 901–904 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.01.134>