Диагностика симпатикозависимой боли при посттравматическом комплексном регионарном болевом синдроме с помощью лазерной допплеровской флоуметрии

А.И. КРУПАТКИН

Diagnosis of sympathetically maintained pain in posttraumatic complex regional pain syndrome with laser Doppler flowmetry

A.I. KRUPATKIN

Центральный НИИ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

С помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом колебаний кровотока кожи обследованы 49 пациентов с посттравматическим комплексным регионарным болевым синдромом (КРБС) верхних конечностей. Клиническая оценка симпатической зависимости боли проводилась после десимпатизирующих операций (торакоскопическое клипирование выше и ниже Th3-ганглия симпатической цепочки — у 33 больных и периваскулярная симпатэктомия на уровне плечевого сосудистого пучка — у 16 больных). Впервые разработана объективная диагностика симпатикозависимых форм боли с помощью ЛДФ, направленная на выявление сенсорно-симпатического спаривания при КРБС. Чувствительность дооперационной ЛДФ-диагностики составила 90,2%; специфичность — 87,5%; прогностичность положительного результата — 97,3%; отрицательного — 63,6%; общая диагностическая эффективность — 89,8%.

Ключевые слова: сенсорно-симпатическое спаривание, симпатикозависимая боль, лазерная допплеровская флоуметрия.

Forty-nine patients with posttraumatic complex regional pain syndrome (CRPS) of the upper extremities were investigated by laser Doppler flowmetry (LDF) with wavelet-analysis of skin blood flow oscillations. Clinical evaluation of sympathetically maintained pain was carried out after the thoracoscopic clipping above and below the Th3 ganglion of sympathetic chain) in 33 patients and after the perivascular sympathectomy at the level of brachial artery and veins) in 16 patients. The objective diagnosis of sympathetically maintained pain was created with LDF; it was directed specially to discovery of sensory-sympathetic coupling in CRPS. Sensitivity of preoperative LDF-diagnosis was 90.2%, specificity — 87.5%, positive predictive value — 97.3%, negative predictive value — 63.6%, diagnostic effectiveness — 89.8%.

Key words: sensory-sympathetic coupling, sympathetically maintained pain, laser Doppler flowmetry.

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) осложняет течение до $^1/_4$ травм конечностей, трудно поддается лечению и приводит к длительным срокам нетрудоспособности. Клиническими проявлениями КРБС являются сочетания хронической боли, локальных воспалительных и вегетативных расстройств, трофических изменений тканей конечности, нарушения их двигательной функции (рефлекторный парез мышц, тремор и др.), психосоматических расстройств [1, 3]. Согласно предложенной Международной ассоциацией по изучению боли классификации, различают КРБС I (без сопутствующих повреждений нервов) и II типа (с сопутствующими повреждениями нервов). В основе патогенеза КРБС лежит нейродистрофический синдром, его основными звеньями являются болевой синдром, в том числе симпатическая поддержка боли в среднем у $^1/_2$ пациентов, нейрогенное воспаление, нарушения вегетативной иннервации, трофической регуляции и моторики сегмента конечности.

Механизмы симпатикозависимого компонента боли при КРБС связывают с гипотетическим центральным (возможная потеря ингибирующих влияний на ноцицепцию при симпатической активации предположительно на уровне таламуса и ствола мозга) и периферическими механизмами [11—13]. Последние обусловлены взаимодействием симпатических и сенсорных волокон (сенсорно-симпатическое спаривание) на уровне спинальных чувствительных ганглиев и на периферии в коже пораженной конечности — возможна экспрессия α-адренорецепторов на телах и аксонах сенсорных нейронов, причем эти рецепторы способны проявлять гиперчувствительность к катехоламинам в условиях воспаления [13]. В результате сенсорные ноцицептивные волокна активируются под влиянием невральных и циркулирующих катехоламинов, что обусловливает симпатическую поддержку не только боли, но и нейрогенного воспаления за счет выделения провоспалительных вазоактивных нейропептидов сенсорными окончаниями. Следует учитывать также значение вегетативного дисбаланса в развитии регионарных микрососудистых расстройств спастического и застойного характера в поддержании отека тканей, что препятству-

© А.И. Крупаткин, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2012;112:2:46

e-mail: arch2003@mail.ru

ет удалению алгогенов и медиаторов воспаления при КРБС.

Диагностика симпатикозависимой боли при КРБС необходима для выбора оптимальной тактики лечения, в частности с помощью десимпатизирующих операций [5]. Для подтверждения наличия симпатикозависимой боли используют блокады симпатических ганглиев или внутривенные регионарные блокады конечностей симпатолитиками; снижение болевого синдрома на 50% и более расценивается как признак симпатикозависимой боли, а на 30% и менее — симпатиконезависимой [17]. Однако оценка результатов проб не только субъективна, но и трудоемка, например, для исключения растекания анестетика при ганглионарной блокаде требуется дополнительное тестирование сенсорных волокон (подтверждение отсутствия признаков их сопутствующей блокады) [17]. В связи с этим существует мнение использовать для диагностики симпатикозависимой боли локальное введение норадреналина в плацебо-контролируемом режиме; усиление боли может свидетельствовать о ее симпатической зависимости [12]. Объективных инструментальных тестов диагностики симпатикозависимой боли в литературе не представлено.

Цель работы — разработка диагностики симпатикозависимых форм боли при посттравматическом КРБС с помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом колебаний кровотока в коже пораженной конечности. Выбор метода ЛДФ был обусловлен тем, что наличие сенсорно-симпатического спаривания при симпатикозависимых формах КРБС должно отражаться в результатах ЛДФ признаками как симпатической, так и сенсорной пептидергической активности. Это может служить основой выработки объективных диагностических критериев симпатикозависимых форм боли при КРБС. Подобных исследований в доступной литературе не обнаружено.

Материал и методы

Обследованы 49 пациентов в возрасте от 45 до 72 лет с посттравматическим КРБС кисти I и II типа (после перелома дистального метаэпифиза лучевой кости). Среди них у 39 пациентов диагностирован КРБС I типа, у 10 — II типа (с сопутствующей невропатией срединного нерва). Контрольную группу составили 30 лиц аналогичного возраста без заболеваний и травм конечностей в анамнезе.

Болевой синдром оценивали в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10; в среднем его величина у пациентов составила 5,7±1,1 балла. Боли носили постоянный характер, в том числе ночью, не купировались общепринятыми консервативными мероприятиями, в том числе противовоспалительной терапией.

Всем пациентам проводили десимпатизирующие операции. 33 пациентам проведено торакоскопическое клипирование выше и ниже Th3-ганглия симпатической цепочки; 16 — периваскулярная симпатэктомия на протяжении 5 см плечевого сосудистого пучка (плечевая артерия и сопутствующие вены).

ЛДФ со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока проводили на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) согласно описанной ранее методике [7] до операции и в 1-ю неделю после нее. Обследования проводили в условиях отсутствия лечебных манипуляций (перевязки и др.), которые могли изменить рефлекторный и гомеостатический баланс в микрососудистых сетях тканей кисти. Исследования осуществляли при температуре 22 °С в положении сидя после 30-минутного отдыха. Записи проводили в коже ладонной поверхности дистальной фаланги III пальца кисти, т.е. области гладкой кожи акральных зон верхней конечности, богатой артериоловенулярными анастомозами, исключительно зависимыми от симпатической вазомоторной иннервации. Измерения проводили в течение 400 с с помощью зонда диаметром 3 мм в красном канале лазерного излучения (длина волны 0,63 мкм, толщина зондирования около 0,8 мм) и инфракрасном канале лазерного излучения (длина волны 1,15 мкм, толщина зондирования около 1,6 мм).

С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (ПМ; в перфузионных единицах, п.е.) активного тонус-формирующего диапазона частот (эндотелиального NO-зависимого 0,0095—0,02 Гц; нейрогенного симпатического 0,02—0,046 Гц; сенсорного пептидергического в низкочастотной области миогенного диапазона 0,047—0,069 Гц [4]; собственно миогенного или вазомоций 0,07—0,145 Гц) и амплитуды колебаний в пассивных частотных диапазонах (кардиального или сердечного 0,8—1,6 Гц; дыхательного 0,2—0,4 Гц). В программе использовалось непрерывное вейвлет-преобразование, а в качестве анализирующего — комплекснозначный вейвлет Морле.

Симпатическую рефлекторную адренергическую вазомоторную активность определяли по дыхательной вазоконстрикторной пробе (оценка реакции перфузии в ходе 15-секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха) с расчетом ΔПМд — степени спада ПМ в % [7]. Послеоперационные случаи величин ΔПМд менее 5% в красном канале ЛДФ (в контрольной группе 48±6%) и менее 15% в инфракрасном канале ЛДФ (в контрольной группе 40%) расценивали как выраженную десимпатизацию микрососудов кожи. ЛДФ позволяла исследовать не только гемодинамику в микрососудах до и после операции, но и вегетативный симпатический компонент иннервации микрососудов. Последний исследовался в покое по состоянию нормированных амплитуд нейрогенных симпатических осцилляций кровотока 0,02—0,046 Гц в вейвлет-спектре и по степени снижения показателей рефлекторного вазоспазма при дыхательной пробе.

Статистический анализ проводили с помощью программы Biostat 4.03, для сравнения двух выборок использовали критерий Манна—Уитни. Вычисляли параметры диагностической эффективности методики (чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результата) с помощью построения четырехпольной таблицы [2].

Результаты

Диагностика сенсорно-симпатического спаривания с помощью ЛДФ со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока

Купирование болевого синдрома считалось эффективным, если начиная с 1-й недели после десимпатизирующей операции его выраженность снижалась на 50% и более по сравнению с исходной. В этих случаях боли расценивались как симпатикозависимые. У 41 (83,6%) боль-

ного выявлены симпатикозависимые боли и у 8 (16,3%) — симпатиконезависимые боли. При выраженной симпатической зависимости боли ее интенсивность резко уменьшалась, начиная уже с первых дней после операции, даже на фоне сохранения остаточной рефлекторной симпатической вазомоторной функции по показателю ΔПМд. Таким образом, прямой зависимости степени десимпатизации и уменьшения интенсивности симпатикозависимой боли не выявлялось.

С целью выявления признаков сенсорно-симпатического спаривания всем пациентам до операции проводилось ЛДФ-обследование. В группе контроля в красном канале значения ПМ составили 17,1±2,2 п.е., а значения ΔПМд — 40±3,1%; в инфракрасном канале значения ПМ составили 38±3,4 п.е., а значения ΔПМд 29±2,6%.

В качестве ЛДФ-критериев симпатической адренергической активности было принято обнаружение следующих признаков в записях одного или обоих каналов ЛДФ.

I вариант. В покое — снижение величины показателя микроциркуляции в сочетании с доминированием амплитуды осцилляций кровотока симпатического генеза в диапазоне 0,02—0,046 Гц вейвлет-спектра среди всех активных осцилляций. Это сочетание подтверждало симпатическую природу снижения ПМ в условиях физиологического покоя. Значение величины ΔПМд при этом не учитывалось.

II вариант. В записях вейвлет-спектра ЛДФ выявлялось присутствие осцилляций кровотока симпатического генеза в диапазоне 0,02—0,04 Гц. При функциональной дыхательной пробе отмечалось отсутствие снижения величины ΔПМд, т.е. поддержание ее контрольных или повышенных значений. Поскольку воспаление тканей, в том числе при КРБС, характеризуется регионарным снижением симпатических адренергических функций (воспалительный симпатолиз), то сохранение симпатических осцилляций и величин ΔПМд свидетельствует о поддержании симпатической активности.

В качестве ЛДФ-критерия активности тонких сенсорных волокон было принято наличие в вейвлет-спектре осцилляций кровотока диапазона 0,047—0,069 Гц, отражающих сенсорную пептидергическую активность в записях одного или обоих каналов ЛДФ. При анализе вейвлет-спектра важным критерием служили удаленность пиков осцилляций от пограничных зон и нахождение их в средних границах диапазонов: 0,05—0,065 Гц — для сенсорного пептидергического и 0,02—0,04 — для симпатического адренергического диапазона колебаний кровотока; это служило информационно-диагностическим подтверждением активности соответствующих нервных волокон [4, 6]. Наличие сенсорно-симпатического спаривания диагностировали, если обнаруживалось сочетание одного или обоих вариантов симпатической активности с сенсорной пептидергической активностью (табл. 1).

Если указанные выше критерии не обнаруживались, то наличие сенсорно-симпатического спаривания достоверно не подтверждалось. Чаще всего к ним относились отсутствие в вейвлет-спектре осцилляций кровотока симпатического генеза или снижение величин ΔПМд (для II варианта симпатической активности), отсутствие колебаний кровотока сенсорного пептидергического генеза или выявление пограничных значений их пиковых частот (0,06—0,07 Гц).

Использование показателей сенсорно-симпатического спаривания для диагностики симпатикозависимой боли при КРБС

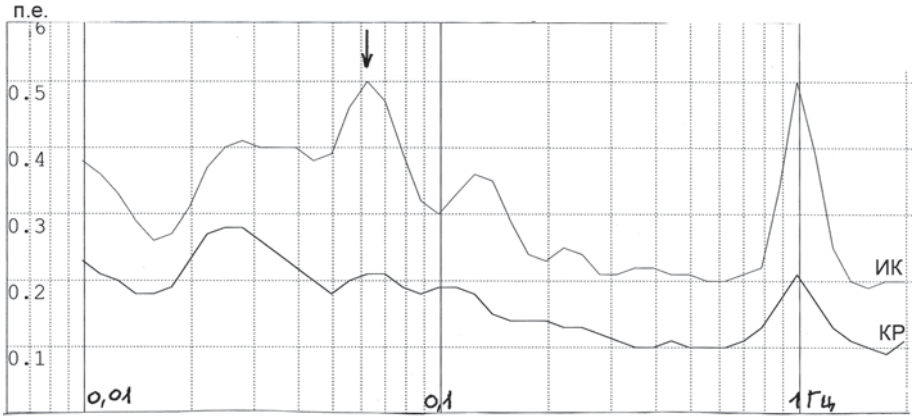
С целью определения насколько значимо выявление сенсорно-симпатического спаривания для диагностики симпатикозависимой боли при КРБС был использован метод построения четырехпольной таблицы с вычислением показателей эффективности диагностики (табл. 2). Видно, что ЛДФ-критерии сенсорно-симпатического спаривания были эффективны для диагностики симпатикозависимой боли при посттравматическом КРБС верхних конечностей. Различий между пациентами с КРБС I и II типов не выявлялось. Общий показатель диагностической эффективности составил 89,8%. Примеры записей вейвлет-спектра колебаний кровотока кожи при симпатикозависимой и симпатиконезависимой боли представлены на рисунке.

Таблица 1. **ЛДФ-признаки сенсорно-симпатического спаривания**

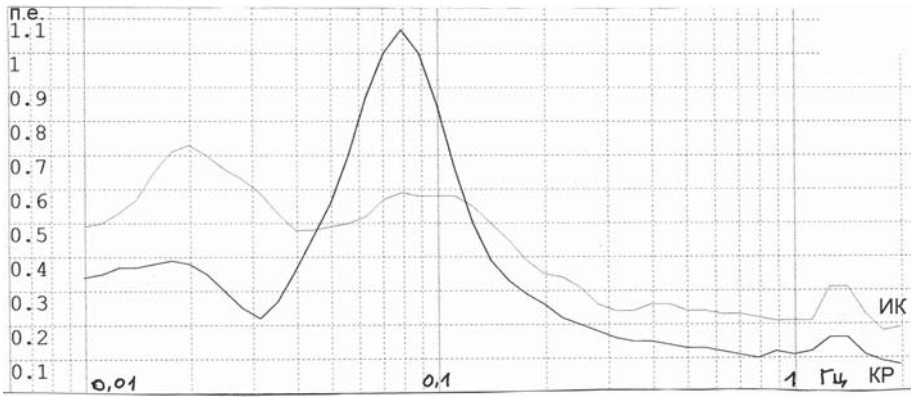
Признак	Вариант сенсорно-симпатического спаривания	
	I	II
Осцилляции симпатического генеза	Доминируют по амплитуде среди активных частотных диапазонов вейвлет-спектра	Осцилляции присутствуют в вейвлет-спектре
ПМ, п.е.	Снижен	Не учитывается
ΔПМд,%	Не учитывается	На уровне контроля либо повышен
Осцилляции сенсорного пептидергического генеза	Осцилляции присутствуют в вейвлет-спектре	

Таблица 2. **Показатели эффективности ЛДФ-критериев сенсорно-симпатического спаривания для выявления симпатикозависимой боли при посттравматическом КРБС верхней конечности**

Показатель	Величина, %
Чувствительность	90,2
Специфичность	87,5
Прогностичность положительного результата	97,3
Прогностичность отрицательного результата	63,6
Диагностическая эффективность	89,8



А



Б

Запись вейвлет-спектра колебаний кровотока кожи в красном (КР) и инфракрасном (ИК) каналах ЛДФ у пациентов с комплексным регионарным болевым синдромом кисти.

По оси ординат — амплитуда колебаний кровотока (ПМ) в перфузионных единицах (п.е.), по оси абсцисс — частота колебаний (в Гц). Верхний график на уровне кардиального диапазона около 1 Гц.
А — симпатикозависимая боль; в красном канале снижена величина ПМ (11,6 п.е.) в сочетании с доминированием амплитуды симпатических осцилляций (I вариант симпатической активности); сенсорные пептидергические осцилляции (пиковая частота 0,062 Гц) представлены в обоих каналах (обозначены стрелкой); Б — симпатиконезависимая боль; отсутствуют осцилляции сенсорного пептидергического генеза.

Обсуждение

Традиционно к симпатикозависимой боли относят спонтанную боль, иногда жгучего характера, аллодинию и гипералгезию, которые уменьшаются после симпатических блокад и усиливаются после аппликации норадреналина или симпатической стимуляции (охлаждение тела, стрессорный тест с испугом и т.п.) [13]. В физиологических условиях симпатическая стимуляция не приводит к активации сенсорных А-δ и С-волокон. Однако накопилось достаточно доказательств вовлечения симпатической иннервации в поддержание боли в условиях патологии. В 1948 г. A.Walker и F. Nulsen [20] показали, что стимуляция периферического отрезка перерезанной симпатической цепочки вызывала боль при каузалгии. Локальная блокада анестетиками симпатического ганглия или внутривенное введение адреноблокатора фентоламина быстро устраняют симпатикозависимую боль и гипералгезию [17]. Регионарное внутривенное введение гуанетидина, снижающего периферический пул катехоламинов, также облегчает боль и гипералгезию [14, 15]. Внутрикожное введение норадреналина возобновляет боль и гипералгезию, устраненные после симпатэктомии или симпатической блокады [21]. Продемонстрировано, что в реализации симпатикозависимой боли на периферии играют роль не только α1- [8, 10, 13], но и α2-адренорецепторы [16]. Блокада β-адренорецепторов пропранололом слабо влияет на симпатикозависимую боль [17]. Симпатический частотный диапазон вейвлет-спектра колебаний кровотока ЛДФ-записей также отражает влияния симпатических вазомоторных волокон, опосредованные α-адренорецепторами, располагающимися в стенке артериол.

При КРБС симпатические влияния усиливают спонтанную боль и гипералгезию посредством пула симпатических вазомоторных волокон кожи и глубоких тканей конечности (суставы, кости, сухожилия), но без участия судомоторных (потовыделительные) волокон кожи и симпатических волокон скелетных мышц [9, 18, 22, 23]. В коже симпатические и сенсорные волокна наиболее тесно прилегают друг к другу в верхних слоях дермы [13]. Таким

образом, топографически сенсорно-симпатическое спаривание при КРБС осуществляется в том числе в коже, что подтверждает обоснованность выбора ее как объекта для ЛДФ-исследований. Эффективность представленной ЛДФ-диагностики подтверждает участие вазомоторных симпатических волокон кожи в сенсорно-симпатическом спаривании при посттравматическом КРБС.

Симпатическая иннервация III пальца кисти носит смешанный (невральный и периваскулярный) характер и менее связана с нейростволовым компонентом по сравнению со II или V пальцами, являющимися автономными зонами иннервации соответственно срединного и локтевого нервов [5]. Использование кожи III пальца кисти для ЛДФ-диагностики позволило нивелировать возможные денервационные влияния при КРБС II типа.

Основным достижением работы явилось создание объективных диагностических критериев симпатикозависимой боли при КРБС с помощью метода ЛДФ с вейвлет-анализом колебаний кровотока кожи. Преимущества данного метода — объективность, неинвазивность, возможность динамичного контроля. Ключевым патофизиологическим звеном диагностики служит выявление именно сенсорно-симпатического спаривания, а не изолированной периферической симпатической дисфункции. Последняя свойственна всем стадиям КРБС и не является диагностически значимой для определения симпатикозависимой боли [19].

Таким образом, на основании обследования 49 пациентов с помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом колебаний кровотока впервые разработана объективная диагностика симпатикозависимых форм боли при КРБС верхних конечностей. Ключевым патофизиологическим звеном диагностики служила специфическая направленность на выявление симпатикосенсорного спаривания при КРБС. Чувствительность дооперационной ЛДФ-диагностики составила 90,2%; специфичность — 87,5%; прогностичность положительного результата — 97,3%; отрицательного — 63,6%; общая диагностическая эффективность — 89,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М: МЕДпресс-информ 2009; 304.
2. *Власов В.В.* Эффективность диагностических исследований. М 1988; 256.
3. *Данилов А.Б.* Комплексный регионарный болевой синдром. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л. Голубева. М: МЕДпресс-информ 2010; 296—300.
4. *Крупаткин А.И.* Влияние сенсорной пептидергической иннервации на осцилляции кровотока кожи человека в диапазоне 0,047—0,069 Гц. Физиология человека 2007; 33: 3: 48—54.
5. *Крупаткин А.И., Еськин Н.А., Голубев В.Г., Кутепов И.А., Меркулов М.В., Федотов Е.Ю., Зейналов В.Т., Кузьмичев В.А.* Анатомо-хирургические подходы к лечению симпатически-зависимых синдромов верхней конечности (обзор литературы). Вестн травматол и ортопед 2009; 2: 91—95.
6. *Крупаткин А.И.* Проблема ценности информации в микрососудистых сетях. Физиология человека 2011; 37: 3: 50—56.
7. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. М: Медицина 2005; 256.
8. *Abram S.E., Lightfoot R.W.* Treatment of long-standing causalgia with prazosin. Res Anesth 1981; 6: 79—81.
9. *Baron R., Schattschneider J., Binder A., Siebrecht D., Wasner G.* Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case control study. Lancet 2002; 359: 9318: 1655—1660.
10. *Dawson L.F., Phillips J.K., Finch P.M., Inglis J.J., Drummond P.D.* Expression of α1-adrenoceptors on peripheral nociceptive neurons. Neuroscience 2011; 175: 300—314.
11. *Drummond P.D., Finch P.M., Skipworth S., Blockey P.* Pain increase during sympathetic arousal in patients with complex regional pain syndrome. Neurology 2001; 57: 7: 1296—1303.
12. *Drummond P.D., Finch P.M.* Persistence of pain induced by startle and forehead cooling after sympathetic blockade in patients with complex regional pain syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 98—102.
13. *Gibbs G.F., Drummond P.D., Finch P.M., Phillips J.K.* Unravelling the pathophysiology of complex regional pain syndrome: focus on sympathetically maintained pain. Clin Exp Pharmac Physiol 2008; 35: 717—724.
14. *Hannington-Kiff J.G.* Intravenous regional sympathetic blocks with guanethidine. Lancet 1974; 1: 1019—1020.
15. *Loh L., Nathan P.W.* Painful peripheral states and sympathetic blocks. J Neurol Neurosurg Psychiat 1978; 41: 664—671.
16. *Park C.H., Young A., Lee S.H.* Involvement of selective α2 adrenoreceptor in sympathetically maintained pain. J Korean Neurosurg Soc 2010; 47: 6: 420—423.
17. *Raja S.N., Treede R.D., Davis K.D., Campbell J.N.* Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. Anaesthesiology 1991; 74: 691—698.
18. *Schattschneider J., Binder A., Siebrecht D., Wasner G., Baron R.* Complex regional pain syndromes: the influence of cutaneous and deep somatic sympathetic innervations on pain. Clin J Pain 2006; 22: 3: 240—244.
19. *Vogel T., Gradl G., Ockert B., Pellengahr C.S., Schurmann M.* Sympathetic dysfunction in long-term complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2010; 26: 2: 128—131.
20. *Walker A.E., Nulsen F.* Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. Arch Neurol Psychiat (Chicago) 1948; 59: 559—560.
21. *Wallin G., Torebjork E., Hallin R.* Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. In Zotterman Y. (Ed.). Sensory functions of the skin in primates with special reference to man: Oxford Pergamon press, New York, 1976; 489—502.
22. *Wasner G., Binder A., Kopper F., Baron R.* No effect of sympathetic sudomotor activity on capsaicin-evoked ongoing pain and hyperalgesia. Pain 2000; 84: 2—3: 331—338.
23. *Wasner G., Brechot A., Schattschneider J., Allardt A., Binder A., Jensen T.S., Baron R.* Effect of sympathetic muscle vasoconstrictor activity on capsaicin-induced muscle pain. Muscle Nerve 2002; 26: 1: 113—121.