

ОБЗОРЫ

© ИВКИНА М.В., МОКИЕНКО О.А., 2023

ФАНТОМНАЯ БОЛЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ И МИШЕНЯХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Ивкина М.В.^{1,2}, Мокиенко О.А.^{1,3,4}

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

⁴Научный центр неврологии, Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлены основные патогенетические механизмы развития фантомной боли (ФБ) после ампутации конечности, распространенность которой может достигать 87%. Точный механизм возникновения ФБ на настоящее время не установлен, предполагается вовлечение периферических и центральных механизмов формирования данного синдрома. К периферическим механизмам относятся повышение возбудимости и формирование эктопической активности в образовавшихся невромах и в ганглиозных клетках дорсальных корешков спинного мозга. Центральные механизмы представлены центральной сенситизацией в задних рогах спинного мозга с развитием феномена «взвинчивания», процессами реорганизации в таламусе и коре больших полушарий с изменением схемы тела, проприоцептивной памятью. Значимыми также являются теория нейроматрикса, снижение обратной связи от зрительной и других сенсорных систем после деафферентации. Методами терапии ФБ, направленными на центральные механизмы, являются стимуляция спинного мозга, чрескожная электронейростимуляция, глубокая стимуляция мозга, неинвазивные и инвазивные методы стимуляции коры головного мозга, зеркальная терапия, технологии виртуальной и дополненной реальности, представление движения и его модификация «фантомные упражнения». Кроме того, с учетом механизмов формирования ФБ, могут использоваться фармакологические препараты: антагонисты NMDA-рецепторов, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, опиоиды.

Ключевые слова: фантомная боль; ампутация конечности; болевой синдром; патофизиология боли.

Для цитирования: Ивкина М.В., Мокиенко О.А. Фантомная боль: современные представления о механизмах формирования и мишенях терапевтического воздействия. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(6):4–10. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-6-4-10

Для корреспонденции: Мокиенко О.А., e-mail: Lesya.md@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Ивкина М.В., <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>; e-mail: erekhova_m@mail.ru

Мокиенко О.А., <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>; e-mail: Lesya.md@yandex.ru

PHANTOM LIMB PAIN: ACTUAL CONCEPTS OF PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPEUTIC TARGETS

Ivkina M.V.^{1,2}, Mokienko O.A.^{1,3,4}

¹Moscow Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

In the review, we present the main pathogenetic mechanisms of the development of phantom limb pain (PLP) after limb amputation, the prevalence of which can reach 87%. The exact mechanism of PLP remains unknown. The involvement of peripheral and central mechanisms of the formation of PLP is assumed. Peripheral mechanisms include increased excitability and the formation of ectopic activity in the amputation neuromas and in the ganglion cells of the dorsal roots of the spinal cord. The central mechanisms are represented by central sensitization in the dorsal horns of the spinal cord with the development of the “wind up” phenomenon, reorganization processes in the thalamus and cortex with thalamic and cortical remapping, and proprioceptive memory. Also significant is the neuromatrix theory, the reduction of feedback from the visual and other sensory systems after deafferentation. PLP therapy methods focused on central mechanisms are: spinal cord stimulation, transcutaneous electrical neurostimulation, deep brain stimulation, non-invasive and invasive methods of cerebral cortex stimulation, mirror therapy, virtual and augmented reality technologies, movement representation and its modification “phantom exercises”. In addition, pharmacologic treatment options based on PLP mechanisms can be used: NMDA receptor antagonists, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, opioids.

Key words: phantom limb pain; limb amputation; pain syndrome; pathophysiology of pain.

For citation: Ivkina M.V., Mokienko O.A. Phantom limb pain: actual concepts of pathophysiology and therapeutic targets. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(6):4–10. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-6-4-10

For correspondence: Olesya A. Mokienko, e-mail: Lesya.md@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ivkina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>; e-mail: erekhova_m@mail.ru

Mokienko O.A., <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>; e-mail: Lesya.md@yandex.ru

Received 27.08.2023

Accepted 08.10.2023

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат; НБ — невропатическая боль; ПНС — периферическая нервная система; рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; ТЭС — транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга постоянным током; ФБ — фантомная боль; ЦНС — центральная нервная система; ЦС — центральная сенситизация; ЧЭНС — чрескожная электронейростимуляция; BDNF — brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга); NMDA — N-метил-D-аспаратат.

Введение. Фантомная боль (ФБ) — это ощущение боли в конечности, органе или ткани после их ампутации или удаления [1]. При ФБ пациенты могут жаловаться на чувство жжения, покалывания, жалящую, ноющую или пронзающую боль, которая периодически усиливается или ослабевает [2]. ФБ встречаются после удаления различных органов [3, 4], однако наиболее часто — после ампутации конечностей [1].

Медицинское и научное сообщество долгое время не осознавало высокую распространенность ФБ и ее патофизиологическую основу, первое время относя данный синдром к проявлению психического расстройства. В период Второй мировой войны многие пациенты боялись сообщить врачу об ощущениях в ампутированной конечности, опасаясь стигматизации психически больных людей [5]. Распространенность ФБ у пациентов с ампутациями конечностей в настоящее время достигает довольно высоких показателей. Так, согласно недавно опубликованному систематическому обзору, в проспективных наблюдениях ФБ возникала у 41% пациентов в период первых 3 мес. и у 82% пациентов в течение первого года после ампутации [6]. В поперечных исследованиях было показано, что с ФБ сталкивается 68–87% пациентов, а постоянный фантомный болевой синдром регистрируется в 35–43% случаев после ампутации конечности [6–8]. Согласно систематическому обзору, включившему 39 исследований, распространенность ФБ среди пациентов с ампутациями значительно отличается между развивающимися (54%) и развитыми (67%) странами [9]. В данной работе также были определены факторы риска развития ФБ:

ампутация нижней конечности, боль в культе, наличие фантомных ощущений, длительная преампутиционная боль, проксимальная ампутация и ампутация по причине осложнений сахарного диабета.

Учитывая сложный и многоуровневый механизм формирования ФБ, были предложены различные методы лекарственной и нелекарственной терапии данного состояния [10–12]. Несмотря на большое количество проведенных фундаментальных и клинических исследований, на настоящий момент продолжается поиск новых мишеней и методов терапевтического воздействия при ФБ [1, 4].

Материал и методы

Проведен анализ публикаций, посвященных современным представлениям о патофизиологических механизмах формирования ФБ и методах лечения. Для поиска обзорных статей, посвященных патофизиологии ФБ и опубликованных не ранее чем за 5 последних лет, в системе Medline Pubmed использовался запрос: (Phantom limb pain[tiab] OR Phantom pain[tiab]) AND (theor*[tiab] OR pathology[tiab] OR physiopathology[tiab] OR physiology[tiab] OR mechan*[tiab]) AND (review[Filter]) AND ((y_5[Filter])). Дата проведения поиска — 01.05.2023 г. Ключевые работы, упомянутые в обзорах за последние 5 лет, также были взяты в анализ независимо от даты их публикации. Дополнительно в системе eLIBRARY по ключевым словам «фантомная боль» проведен поиск русскоязычных публикаций, находящихся в открытом доступе.

ФБ — это разновидность хронической невропатической боли (НБ), она входит в группу деафферентационных болей [10, 13], что служит обоснованием использования данных о патогенезе НБ при обсуждении механизмов формирования ФБ. Однако на современном этапе достигнуто понимание того, что патогенез ФБ намного сложнее патогенеза НБ, так как отсутствующие традиционные методы лечения не всегда эффективны, что свидетельствует о расширении сети патологических реакций и вовлечении дополнительных механизмов формирования ФБ [14], к которым можно отнести развитие мальадаптивной нейропластичности с нарушением схемы тела [15], а также проприоцептивную память об ампутированной конечности [1].

В основе современных представлений о патогенезе ФБ лежат работы J. Katz и R. Melzack [16], V. Ramachandran и W. Hirstein [17], R. Melzack [18], V.C. Anderson-Barnes и соавт. [19]. В зависимости от уровня нервной системы, вовлеченной в патологический процесс, предполагается наличие периферических и центральных механизмов формирования ФБ [2, 5]. При этом большинство теорий включают сочетание изменений как ЦНС, так и периферической нервной системы (ПНС).

Периферические механизмы формирования фантомной боли. Вследствие перерезки нервов при отсечении конечности нарушается процесс нормального проведения возбуждения по афферентным нервам в спинной мозг, вплоть до его полного прекращения — деафферентации [20]. В то же время на периферии культы вследствие разрастания периферического нерва могут образоваться невромы, обладающие эктопической активностью [5], вероятно, связанной с повышенным накоплением молекул анкирина G и контактина, усиливающих экспрессию потенциалзависимых натриевых каналов. Также происходит изменение активности других ионных каналов из-за воздействия провоспалительных биологических веществ [21]. Указанные изменения приводят к увеличению возбудимости и спонтанной генерации импульсов, являясь потенциальным источником формирования ФБ [20]. После полной перерезки нерва происходит повышение возбудимости и в ганглиозных клетках дорсальных корешков спинного мозга, которые становятся более чувствительны к химическим и механическим воздействиям [2], что также может привести к их эктопической активности. Таким образом, даже в отсутствие стимула нейроны дорсальных корешков могут передавать импульсы по ноцицептивным путям в вышележащие отделы ЦНС, приводя к формированию ощущения спонтанной боли. Считается, что значимую роль при этом играют потенциалзависимые натриевые каналы [22]. Нейроны ганглиев дорсальных корешков экспрессируют больше подтипов этих каналов, чем любой другой тип нейрональных клеток. Кроме того, обсуждается особое значение некоторых подтипов этих каналов в развитии боли вследствие их избирательной экспрессии в структурах ноцицептивной системы [23]. Косвенным подтверждением их значимости служит положительный опыт применения блокаторов натриевых каналов (например, лидокаина) для подавления эктопического возбуждения в ганглиях дорсальных корешков [22].

Полученные данные об изменениях в ПНС при ампутации послужили обоснованием применения целенаправленной реиннервации мышц — хирургической процедуры, при которой нервы от ампутированной конечности пересаживают в предварительно деиннервированную донорскую мышцу [24, 25]. Предполагается, что пересадка чувствительных нервных волокон может предотвратить развитие ФБ за счет восстановления сенсорной обратной связи от ампутированной конечности. Реиннервацию мышц можно провести непосредственно во время

ампутации для профилактики развития ФБ [26]. Схожими методами являются мионевральный интерфейс регенеративного агониста-антагониста и регенеративный интерфейс периферических нервов [24]. Однако не все хирурги владеют данными методами [27].

Еще одним методом, предположительно устраняющим повышенную возбудимость и эктопическую активность ПНС, является стимуляция дорсального ганглия [28]. Однако одних только периферических механизмов недостаточно для объяснения возникновения ФБ. Важным аргументом при этом является недостаточная эффективность методик лечения, влияющих только на периферические изменения при ампутации [29].

Центральные механизмы формирования фантомной боли. Увеличение числа стимулов от ПНС вследствие их эктопической активности приводит к развитию центральной сенситизации (ЦС) в задних рогах спинного мозга, характеризующейся повышением реактивности нейронов, снижением порога болевой чувствительности и, как следствие, развитием аллодинии и гипералгезии. Механизм ЦС включает комплекс различных изменений с синергическим эффектом [22]. Изменения, происходящие на тканевом уровне в спинном мозге после ампутации конечности: фенотипическое преобразование ноцицептивных A β -волокон в ноцицептивно-подобные, способные передавать болевую информацию [21, 30], дегенерация C-волокон и прорастание ноцицептивных A-волокон в зону заднего рога, участвующую в передаче болевой афферентации [20, 30]. На молекулярном уровне наблюдается увеличение концентрации глутамата [2], вещества P и других нейротрансмиттеров, которые действуют на рецепторы ноцицептивных нейронов спинного мозга. NMDA-рецепторы также находятся на этих нейронах и в норме не активны, однако постоянная афферентация от периферических структур приводит к их активации [21].

Другими особенностями ЦС являются феномен «взвинчивания» — увеличение активности нейронов задних рогов после повторяющейся стимуляции C-волокон и расширение периферических рецептивных полей, что свидетельствует о функциональной реорганизации спинного мозга [21].

BDNF некоторые исследователи называют первичным модулятором боли. После перерезки нерва сенсорные нейроны увеличивают экспрессию BDNF в ганглиях дорсальных корешков, после чего он транспортируется в задние рога спинного мозга, что приводит к активации возбуждающих NMDA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов приводит к усилению реакции на возбуждение ноцицептивных C-волокон и после продолжительной ноцицептивной импульсации — к развитию ЦС. Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), высвобождающаяся после повреждения нерва, также способствует формированию патологической боли за счет активации пуринергических рецепторов микроглии, прилегающей к заднему рогу. При этом происходит выделение BDNF в задние рога спинного мозга, что приводит к развитию

двух эффектов в ЦНС: BDNF усиливает активацию NMDA-рецепторов и снижает локальную тормозную активность в спинном мозге. Изменения, вызванные BDNF, приводят к тому, что интернейроны спинного мозга становятся способными передавать низкопороговые механические стимулы, увеличивая разряд и спонтанную активность [22]. Кроме того, подавляется активность спинальных опиоидных рецепторов [30], в том числе за счет активации в поврежденных тканях холецистокинина, являющегося эндогенным ингибитором опиоидных рецепторов [21].

В связи с тем что NMDA-рецепторы спинного мозга играют основную роль в развитии ЦС, применение антагонистов NMDA-рецепторов (акагинол мемантин, кетамин) расширяет спектр терапевтических возможностей в лечении ФБ [31, 32].

Также с учетом патогенетических механизмов оправданно применение антиконвульсантов, например габапентина, который оказывает обезболивающее действие путем связывания с кальциевыми каналами нейронов задних рогов спинного мозга, что приводит к снижению глутамат-индуцированной ЦС [21, 33, 34].

Использование трициклических антидепрессантов для подавления болевого ощущения основано на их способности повышать активность норадреналина и серотонина в нисходящих антиноцицептивных путях. Также трициклические антидепрессанты могут блокировать натриевые каналы [35].

Еще одним методом терапии ФБ, направленным на центральные механизмы процесса, является стимуляция спинного мозга. В данном случае используется теория воротного контроля: электрическая стимуляция неноцицептивных Аβ-волокон в дорсальном столбе спинного мозга блокирует передачу стимула от соседних ноцицептивных нервных волокон [22]. Предполагается, что на том же механизме основано анальгетическое действие чрескожной электростимуляции (ЧЭС) [1]. Так как Аβ-волокна, которые составляют дорсальные столбы, происходят из дорсального ганглия и внеклеточная электрическая стимуляция преимущественно активирует миелиновые волокна большего диаметра, стимуляция дорсального ганглия может иметь общие механизмы действия со стимуляцией спинного мозга [28].

В процесс формирования патологической боли также вовлечен таламус. Пока неясно, чем обусловлен процесс реорганизации в вентральном заднем ядре таламуса [36] при ФБ — изменениями на уровне спинного мозга [30] или эфферентными влияниями из коры больших полушарий, в которой происходят процессы реорганизации и изменения схемы тела [5]. Схожие процессы происходят и на уровне таламуса: установлено, что у пациентов после ампутации нейрональное представительство деафферентированной конечности в таламусе увеличено по сравнению со здоровыми индивидуумами [1], при этом стимуляция вентрокаудального ядра таламуса приводит к формированию ФБ у пациентов с ампутированными конечностями [37]. Кроме того, есть данные, что таламус может преобразовываться

в генератор болевых стимулов, работающий автономно [5]. При этом применение глубокой стимуляции области вентрального заднелатерального и вентрального заднемедиального ядер таламуса является одним из методов терапии ФБ [1].

Как и нижележащие структуры ноцицептивной системы, кора больших полушарий также подвергается изменениям после ампутации конечности [22]. Патологический процесс на этом уровне объясняют согласно теории нейроматрикса. Нейроматрикс — сеть функционально связанных нейронов, формирующая генетически обусловленную и модифицированную опытом нейросигнатуру, представляющую информацию о теле и его ощущениях [30]. В соответствии с представлениями о нейроматриксе боль — это центральный паттерн нервных импульсов в головном мозге, который может стимулироваться периферической афферентацией, но также может генерироваться независимо от каких-либо периферических влияний. После ампутации происходят значительные изменения в нейроматриксе из-за отсутствия нормальной афферентации, которые могут привести к генерации паттернов боли [1, 18].

Известно, что ЦНС способна адаптироваться к различным изменениям в процессе онтогенеза, что обозначается термином «нейропластичность». Однако при повреждениях и различных типах хронической боли изменения становятся неадекватными и не носят адаптивный характер — в этом случае говорят о патологической, или мальадаптивной, нейропластичности [15]. Согласно теории кортикального переназначения (реорганизации), отсутствие афферентации от ампутированной конечности приводит к смещению соседних кортикальных зон, представляющих другую часть тела [38], в деафферентированную зону, что приводит к замене утраченной сенсорной модальности на другую [22]. Считается, что смещенные входы от соседних нейронов в корковое представительство отсутствующей конечности вызывают ФБ, и поэтому считаются мальадаптивными [38]. Эта гипотеза подтверждается клиническими наблюдениями: показано, что у пациента корковые области губы внедряются в зону, ранее представляющую ампутированную верхнюю конечность, при этом сенсорная стимуляция области рта приводила к формированию фантомных ощущений в отсутствующей конечности [17, 22]. Также была установлена положительная корреляция между тяжестью ФБ и степенью топографической перестройки в соматосенсорной и моторной коре, что является доказательством важной, а по мнению некоторых авторов, даже основной роли нейропластичности в патогенезе ФБ [15].

Учитывая описанные выше изменения в коре больших полушарий и подкорковых структурах при ФБ, были предложены неинвазивные методы стимуляции коры головного мозга — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга постоянным током (ТЭС), а также инвазивные методы [39, 40]. Механизм их действия

основан на ослаблении аберрантной корковой активности в соматосенсорной коре [22], а также активации нисходящих тормозных путей к таламусу, что приводит к модуляции последующих афферентных ноцицептивных импульсов [29]. Также было показано, что терапия ФБ с помощью опиоидов приводит к уменьшению реорганизации соматосенсорной коры. Для измерения кортикальной реорганизации была проведена магнитоэнцефалография до и после лечения с дальнейшим вычислением смещения корковой области, прилегающей к ампутации, в сторону бывшего представительства ампутированной конечности [41]. Однако применение опиоидов ограничено из-за нежелательных побочных эффектов и формирования зависимости [5, 41].

Следует отметить, что сенсорная афферентация, на основе которой формируется болевое ощущение, включает не только работу ноцицептивной, но и других сенсорных систем. Так, после ампутации происходит потеря не только болевой, но и тактильной афферентации от ампутированной конечности. Кроме того, больше не поступает и зрительная информация об этой конечности. В связи с отсутствием информации от экстерорецепторов об ампутированной конечности может быть снижена активность центральных антиноцицептивных механизмов, что приводит к формированию ФБ.

Предложена гипотеза о существовании так называемой проприоцептивной памяти, влияющей на формирование ФБ [5, 16]. Многие пациенты с ФБ сообщают, что могут совершить произвольное движение ампутированной конечностью, другие отмечают, что ампутированная конечность постоянно находится в одном положении, причем это положение часто совпадает с последней позицией конечности до ампутации. Схожий феномен наблюдается и у анестезированных пациентов, которые чувствуют конечность в том же положении, что и непосредственно перед регионарной анестезией, даже если произошло изменение позиции во время операции [1]. Проприорецепция — это осознание своего тела и конечностей, а также их положения в пространстве. Предположительно, существует проприоцептивная память о всех двигательных действиях, которым человек смог научиться в течение жизни. Во время операции по ампутации конечности у пациента в связи с выраженными болевыми ощущениями могут возникнуть проприоцептивные болевые воспоминания, связанные с определенной позицией конечности [19]. Следовательно, выполнение пациентом определенных произвольных движений культей или фантомной конечностью, а также определенные позиции ампутированной конечности, ассоциированные с этими болевыми воспоминаниями, могут приводить к формированию ФБ [1].

Зеркальная терапия — метод, при котором пациент производит движения здоровой конечностью и смотрит на ее отражение в зеркале, при этом у него создается иллюзия наличия и движения ампутированной конечности. Зеркальная терапия способствует восстановлению соматосенсорной и зрительной

обратной связи и тем самым снижает проявление ФБ [42]. Кроме того, считается, что это помогает пациенту поменять связанную с болью позицию конечности, уменьшая тем самым риск повторных эпизодов ФБ [1]. Более современными и высокотехнологичными вариантами с тем же механизмом действия являются технологии виртуальной и дополненной реальности [29, 43].

Другой метод лечения ФБ — представление движения и его модификация «фантомные упражнения» — мысленное выполнение движения ампутированной конечностью [44, 45]. При этом происходит активация нейронных путей, сенсорной и моторной коры, которые активируются и при реальном движении. Считается, что при регулярных тренировках представления движения можно обеспечить достаточную стимуляцию деафферентированных нейронов и изменить патологическую реорганизацию коры [46].

Также был предложен подход «поэтапного представления движения» (“graded motor imagery”), при котором пациенты последовательно проходят: 1) упражнение на определение латерализации на представленных изображениях конечности в разных позициях, 2) тренировку представления движения и 3) зеркальную терапию [47, 48]. Во время первой части такого тренинга происходит активация соматосенсорной, премоторной и дополнительной моторной зон коры контралатерального полушария; вторая часть направлена на активацию соматосенсорной, премоторной и первичной моторной зон коры; а третья часть обеспечивает визуальную обратную связь, тем самым устраняя зрительно-моторное несоответствие. Считается, что в результате такой тренировки происходят изменения в соматосенсорной и первичной моторной коре, приводящие к снижению ФБ.

Важно отметить, что формирование ощущения боли является следствием не только сенсорных, но и эмоциональных и когнитивных процессов и может изменяться под действием множества различных, индивидуальных факторов. К ним относятся не только генетические и психологические факторы, но и социально-средовые, а также культурные обстоятельства [24, 49]. В связи с чем большую роль в комплексном лечении хронической боли занимают психологические и психотерапевтические методы, а также тактика индивидуализации терапевтических подходов [50, 51].

Заключение. Несмотря на значительное количество гипотез формирования ФБ, на настоящий момент ни одна из них не может полностью объяснить механизмы развития ФБ, что приводит к предположению о синергических изменениях в ЦНС и ПНС. При этом если в самом начале изучения феномена ФБ в приоритете были периферические механизмы, то на современном этапе ведущая роль отводится центральному механизмам, в первую очередь маладаптивной нейропластичности с изменением схемы тела, а также влиянию работы других сенсорных систем (зрительной, проприоцептивной, тактильной) на возникновение ФБ.

Специфичные для ФБ механизмы формирования патологического процесса, большое разнообразие клинических проявлений, а также вариабельность ответа на терапию диктуют необходимость дальнейшего проведения фундаментальных нейрофизиологических и клинических исследований в данном направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Culp C.J., Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*. 2022;25(7):E941–E957. <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=25&page=E941> (дата обращения 01.05.2023).
- Kaur A., Guan Y. Phantom limb pain: A literature review. *Chin J Traumatol*. 2018;21(6):366–368. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.04.006>
- Roldan C.J., Lesnick J.S. Phantom organ pain syndrome, a ghostly visitor to the ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32:1152.e1–1152.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.02.020>
- Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Резванцев М.В., Конончук В.В., Шабанов П.Д. Фантомная боль, роль и место различных методов лечения фантомно-болевого синдрома. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014;12(1):35–58. [Davydov A.T., Tyukavin A.I., Rezvantsev M.V., Kononchuk V.V., Shabanov P.D. Phantom pain, role and place of different methods of treatment of the phantom pain syndrome. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;12(1):35–58. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/patologiya-boli-rol-i-mesto-razlichnyhmetodov-lecheniya-bolevogo-sindroma> (дата обращения 01.05.2023).
- Collins K.L., Russell H.G., Schumacher P.J., Robinson-Freeman K.E., O’Conor E.C., Gibney K.D. et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2168–2176. <https://doi.org/10.1172/JCI94003>
- Stankevicius A., Wallwork S.B., Summers S.J., Hordacre B., Stanton T.R. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. 2020;25:23–38. <https://doi.org/10.1002/ejp.1657>
- Вакулин А.А., Зотов П.Б., Шаповров Д.Ю., Сахнюк И.И. Болевой синдром у больных с ампутацией бедра: клиническая характеристика и структура. *Медицинская наука и образование Урала*. 2008;9(3):138–140. [Vakulin A.A., Zotov P.B., Shapovrov D.Yu., Sakhnyuk I.I. Pain syndrome in patients with hip amputation: clinical characteristics and structure. *Medical science and education of Ural*. 2008;9(3):138–140. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_23416678_81778848.pdf (Дата обращения: 08.08.2023).
- Смирнов А.В. Ведущие клинические проявления у больных с посттравматической ампутацией голени. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;9(5):34–36. [Smirnov A.V. Leading clinical manifestations in patients with post-traumatic leg amputation. *Academic Journal of West Siberia*. 2013;9(5):34–36. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_20425391_40735299.pdf (Дата обращения: 08.08.2023).
- Limakatso K., Bedwell G.J., Madden V.J., Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;(10):e0240431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240431>
- Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Косухин Е.С., Будко А.А., Устинова М.Е., Трубина В.Г. Фантомно-болевого синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2023;3(1):39–43. [Yudin V.E., Yaroshenko V.P., Kosukhin E.S., Budko A.A., Ustinova M.E., Trubina V.G. Phantom limb syndrome: clinic, diagnostic assessment and treatment (literature review). *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2023;3(1):39–43. (In Russ.)]. doi: 10.36107/2782-1714_2023-3-1-39-43.
- McCormick Z., Chang-Chien G., Marshall B., Huang M., Harden R.N. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med*. 2014;15(2):292–305. <https://doi.org/10.1111/pme.12283>
- Hyung B., Wiseman-Hakes C. A scoring review of current non-pharmacological treatment modalities for phantom limb pain in limb amputees. *Disabil Rehabil*. 2022;44(19):5719–5740. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1948116>
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018;58(4):5–41. (In Russ.)]. doi: 10.25731/RASP.2018.04.025
- Рязанкина А.А., Карелов А.Е., Розенгард С.А., Глушченко В.А., Рогачев М.В. Выбор схемы терапии фантомной боли после хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):126–130. [Ryazankina A.A., Karelov A.E., Rozengard S.A., Glushchenko V.A., Rogachev M.V. *Problems in oncology*. 2018;64(1):126–130. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_34869217_37237527.pdf (дата обращения 08.08.2023).
- Andoh J., Milde C., Tsao J.W., Flor H. Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction? *Neuroscience*. 2018;387:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.015>
- Katz J., Melzack R. Pain ‘memories’ in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*. 1990;43(3):319–336. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90029-D](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90029-D)
- Ramachandran V.S., Hirstein W. The perception of phantom limbs. *The D. O. Hebb lecture*. *Brain*. 1998;121(Pt9):1603–30. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1603>
- Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378–82. <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x>
- Anderson-Barnes V.C., McAuliffe C., Swanberg K.M., Tsao J.W. Phantom limb pain — a phenomenon of proprioceptive memory? *Med Hypotheses*. 2009;73(4):555–8. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.05.038>
- Subedi B., Grossberg G.T. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605. <https://doi.org/10.1155/2011/864605>
- Nikolajsen L. Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J*. 2012;59(10):B4527. <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=25&page=E941> (дата обращения 01.05.2023).
- Issa C.J., Svientek S.R., Dehdashtian A., Cederna P.S., Kemp S.W.P. Pathophysiological and Neuroplastic Changes in Postamputation and Neuropathic Pain: Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(9):e4549. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000004549>
- Ma R.S.Y., Kayani K., Whyte-Oshodi D., Whyte-Oshodi A., Nachiappan N., Gnanarajah S., Mohammed R. Voltage gated sodium channels as therapeutic targets for chronic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2709–2722. <https://doi.org/10.2147/JPR.S207610>
- Schone H.R., Baker C.I., Katz J., Nikolajsen L., Limakatso K., Flor H., Makin T.R. Making sense of phantom limb pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(8):833–43. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328428>
- Dumanian G.A., Ko J.H., O’Shaughnessy K.D., Kim P.S., Wilson C.J., Kuiken T.A. Targeted reinnervation for transhumeral amputees: current surgical technique and update on results. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(3):863–869. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b038c9>

26. Valerio I.L., Dumanian G.A., Jordan S.W., Mioton L.M., Bowen J.B., West J.M. et al. Preemptive Treatment of Phantom and Residual Limb Pain with Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. *J Am Coll Surg*. 2019;228(3):217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.015>
27. Létourneau S.G., Hendry J.M. Managing Neuroma and Phantom Limb Pain in Ontario: The Status of Targeted Muscle Reinnervation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(12):e3287. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003287>
28. Graham R.D., Sankarasubramanian V., Lempka S.F. Dorsal Root Ganglion Stimulation for Chronic Pain: Hypothesized Mechanisms of Action. *J Pain*. 2022;23(2):196–211. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.07.008>
29. Aternali A., Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1167. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19355.1>
30. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 2002;1(3):182–9. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00074-1)
31. Loy B.M., Britt R.B., Brown J.N. Memantine for the Treatment of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30(4):276–283. <https://doi.org/10.1080/15360288.2016.1241334>
32. Nikolajsen L., Hansen C.L., Nielsen J., Keller J., Arendt-Nielsen L., Jensen T.S. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69–77. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03080-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03080-1)
33. Nikolajsen L., Finnerup N.B., Kramp S., Vimtrup A.S., Keller J., Jensen T.S. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1008–15. <https://doi.org/10.1097/0000542-200611000-00023>
34. Bone M., Critchley P., Buggy D.J. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(5):481–6. <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.35169>
35. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399–409. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x
36. Ergenzinger E.R., Glasier M.M., Hahm J.O., Pons T.P. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci*. 1998;1(3):226–9. <https://doi.org/10.1038/673>
37. Davis K.D., Kiss Z.H., Luo L., Tasker R.R., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature*. 1998;391(6665):385–7. <https://doi.org/10.1038/34905>
38. Kikkert S., Johansen-Berg H., Tracey I., Makin T.R. Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex*. 2018;106:174–184. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.05.013>
39. Pacheco-Barrios K., Meng X., Fregni F. Neuromodulation Techniques in Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(10):2310–2322. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa039>
40. Garcia-Pallero M.Á., Cardona D., Rueda-Ruzafa L., Rodriguez-Arrastia M., Roman P. Central nervous system stimulation therapies in phantom limb pain: a systematic review of clinical trials. *Neural Regen Res*. 2022;17(1):59–64. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314288>
41. Huse E., Larbig W., Flor H., Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1–2):47–55. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00385-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00385-7)
42. Xie H.M., Zhang K.X., Wang S., Wang N., Wang N., Li X., Huang L.P. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(5):988–997. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.810>
43. Rothgangel A., Braun S., Winkens B., Beurskens A., Smeets R. Traditional and augmented reality mirror therapy for patients with chronic phantom limb pain (PACT study): results of a three-group, multicentre single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(12):1591–1608. <https://doi.org/10.1177/0269215518785948>
44. Anaforoğlu Külünkoğlu B., Erbahçeci F., Alkan A. A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):101–109. <https://doi.org/10.3906/sag-1712-166>
45. Brunelli S., Morone G., Iosa M., Ciotti C., De Giorgi R., Foti C., Trabalesi M. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(2):181–7. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.09.035>
46. Mallik A.K., Pandey S.K., Srivastava A. et al. Comparison of Relative Benefits of Mirror Therapy and Mental Imagery in Phantom Limb Pain in Amputee Patients at a Tertiary Care Center. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2020;2(4):100081. <https://doi.org/10.1016/j.arct.2020.100081>
47. Limakatso K., Madden V.J., Manie S., Parker R. The effectiveness of graded motor imagery for reducing phantom limb pain in amputees: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2020;109:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2019.06.009>
48. Rierola-Fochs S., Varela-Vásquez L.A., Merchán-Baeza J.A., Minobes-Molina E. Development and Validation of a Graded Motor Imagery Intervention for Phantom Limb Pain in Patients with Amputations (GraMI Protocol): A Delphi Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):12240. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212240>
49. Ишинова В.А., Алтухов С.В., Суслыев В.Г., Горчанинов О.Н., Сидоров К.Г. Гендерные различия в восприятии фантомной боли: особенности взаимоотношений между психогенным компонентом в ее структуре и эмоционально-личностными характеристиками. *Российский журнал боли*. 2018;2(56):144–145. [Ishinova V.A., Altukhov S.V., Suslyayev V.G., Gorchaninov O.N., Sidorov K.G. Gender differences in the perception of phantom pain: features of the relationship between the psychogenic component in its structure and emotional and personal characteristics. *Russian Journal of Pain*. 2018;2(56):144–145. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_34966930_93028848.pdf (дата обращения 08.08.2023)
50. Ткаченко Г.А., Степанова А.М., Мерзлякова А.М. Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2017;(3):38–42. [Tkachenko G.A., Stepanova A.M., Merzlyakova A.M. Psychological correction of phantom pain in cancer patients. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2017;(3):38–42. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_30796646_11449868.pdf (дата обращения 08.08.2023).
51. Ишинова В.А. Оценка изменений цвета зрительных ощущений при хронической боли в процессе сеансов эмпатотехники. *Сенсорные системы*. 2020;34(2):91–99. [Ishinova V.A. Evaluation of color changes in visual sensations in chronic pain during empathotechnics sessions. *Sensory Systems*. 2020;34(2):91–99. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_42687770_62258889.pdf (дата обращения 08.08.2023).