

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФАНТОМНОЙ БОЛИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

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

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³Научный центр неврологии РАН, Москва, Россия

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Резюме

Несмотря на большое количество исследований, посвященных эффективности различных лекарственных и нелекарственных методов терапии, до сих пор не разработана тактика лечения ФБ, что во многом обусловлено сложным механизмом ее формирования. Хотя ФБ относят к невропатической боли, стандартные методы терапии невропатической боли не всегда оказываются эффективными при данном синдроме. Для оптимизации схем существующих методов лечения ФБ, а также поиска и клинических исследований новых терапевтических подходов необходимо учитывать имеющуюся на сегодняшний день доказательную базу.

Материал и методы. Проведен анализ публикаций с высоким уровнем доказательности (рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов), посвященных методам лечения фантомной боли. Поиск литературы производился в системах Medline PubMed и eLIBRARY.

Результаты. В обзоре приведена доказательная база для методов фармакотерапии (опиоиды, антагонисты NMDA-рецепторов, трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, локальные анестетики), для методов, основанных на иллюзии фантома (зеркальная терапия, представление движения, виртуальная реальность), для методов неинвазивной (чрескожная электронейростимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга) и инвазивной (глубокая стимуляция мозга, стимуляция моторной коры головного мозга, стимуляция спинного мозга, стимуляция ганглия дорсального корешка) нейромодуляции. Представлены данные о наиболее изученных режимах дозирования разных методов лекарственной и нелекарственной терапии.

Ключевые слова: фантомная боль; ампутация конечности; болевой синдром; анальгетическая терапия.

Для цитирования: Мокиенко О.А., Ивкина М.В. Методы лечения фантомной боли с позиций доказательной медицины. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(6):11–18. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-6-11-18

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

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

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

PHANTOM LIMB PAIN: ACTUAL CONCEPTS OF PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT METHODS FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

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

¹Moscow Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Abstract

Rationale. Despite a large number of studies on the effectiveness of various pharmacological and non-pharmacological therapies, PLP treatment tactics have not yet been developed, which is largely due to the complex mechanism of the formation of this pathology. Although PLP is classified as neuropathic pain, standard methods of neuropathic pain therapy are not always effective for this syndrome. To optimize the regimens of existing methods of PLP treatment, as well as the search and clinical trials of new therapeutic approaches, it is necessary to take into account the currently available evidence base.

Material and methods. Our analysis included publications on phantom pain treatment methods with a high level of evidence (randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses). Literature search was performed in Medline PubMed and eLIBRARY systems.

Results. The review provides an evidence base for pharmacotherapy methods (opioids, NMDA-receptor antagonists, tricyclic antidepressants, anticonvulsants, local anesthetics), for methods based on the phantom illusion (mirror therapy, motion representation, virtual reality), for non-invasive (transcutaneous electrical neurostimulation, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation) and invasive (deep brain stimulation, motor cortex stimulation, spinal cord stimulation, dorsal root ganglion stimulation) neuromodulation. Data on the most studied dosing regimens of different methods of pharmacological and non-pharmacological therapy are presented.

Key words: phantom limb pain; limb amputation; pain syndrome; analgesic therapy.

For citation: Mokienko O.A., Ivkina M.V. Phantom limb pain: actual concepts of pathophysiology and treatment methods from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(6):11–18. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-6-11-18

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

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

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

Received 27.08.2023

Accepted 08.10.2023

Сокращения: в/в — внутривенно; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; СО — систематический обзор; СОМА — систематический обзор с метаанализом; ТЭС — транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга постоянным током; ФБ — фантомная боль; ЦНС — центральная нервная система; ЧЭНС — чрескожная электронейростимуляция; NMDA — N-метил-D-аспартат.

Введение. До 87% пациентов, перенесших ампутацию конечности, сталкиваются с фантомной болью (ФБ), а постоянный фантомный болевой синдром регистрируется в 35–43% случаев после ампутации конечности [1–3]. В отличие от постоперационной боли в культе, ФБ ощущается пациентом так, как будто она исходит из ампутированной части тела, обычно не поддается стандартному лечению, не уменьшается по мере заживления хирургических ран и часто возникает в отсроченном периоде после ампутации. При этом боль в культе разной природы может сочетаться с ФБ [4].

В связи с боевыми действиями в последние годы происходит увеличение числа пациентов с травматическими ампутациями конечности, а значит и с ФБ. Как и при любом хроническом болевом синдроме, у пациентов с ФБ под влиянием постоянных болевых ощущений может нарушаться деятельность органов и систем организма. При выраженном болевом синдроме, который встречается у 30–40% пациентов с ФБ [5], происходят изменения в нервно-психической сфере, сердечно-сосудистой и эндокринной системах [6, 7].

Несмотря на длительный поиск эффективных методов терапии, только небольшой процент больных полностью излечиваются, что во многом обусловлено неполным пониманием патофизиологических процессов, лежащих в основе формирования ФБ [6]. Механизм формирования данного синдрома сложный, он включает периферические и центральные механизмы [4, 8–14]. Кроме этого, большую роль играют индивидуально-личностные особенности пациентов. [15, 16]. Несмотря на то что ФБ относят к невропатической боли, стандартные методы

ее терапии не всегда оказываются эффективными при данном синдроме.

С учетом многоуровневого патологического процесса формирования ФБ изучались различные фармакологические и нефармакологические методы ее лечения [4, 17], были предложены рекомендации по лечению ФБ [18, 19]. Однако общепринятой схемы лечения ФБ на настоящее время не существует.

Материал и методы. Для поиска литературы, посвященной методам лечения ФБ с высоким уровнем доказательности, в системе Medline Pubmed использовался запрос (Phantom limb pain[tiab] OR Phantom pain[tiab]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter]). Всего по запросу получено и проанализировано 163 публикации на дату произведения поиска 22.05.2023 г. Дополнительно в системе eLIBRARY по ключевым словам «фантомная боль» проведен поиск русскоязычных публикаций.

Фармакологические методы лечения фантомной боли

Фармакотерапии ФБ обычно отдается предпочтение перед другими методами, однако лекарственные средства, как правило, обладают системными нежелательными эффектами и относятся к симптоматическим методам лечения. Эффективность лечения ФБ изучена для опиоидов, антагонистов NMDA-рецепторов, трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов (табл. 1) [4].

В небольшом сравнительном исследовании было показано, что 4-недельный курс терапии морфином, помимо выраженного снижения болевого синдрома, у части пациентов с ФБ предотвращает развитие патологической нейропластичности на уровне коры головного мозга [20]. В отдельном метаанализе была показана эффективность канабиноидов при невропатической боли, что можно учитывать и при лечении ФБ [4]. Однако наркотические анальгетики не могут применяться длительно ввиду развития зависимости и других нежелательных эффектов.

Для препаратов из группы антагонистов NMDA-рецепторов при ФБ показана эффективность мемантина в раннем периоде после ампутации, но не при хронической ФБ [21], а также краткосрочная эффективность кетамина [22, 23]. В проведенных исследованиях были небольшие выборки пациентов,

Таблица 1

Основные методы фармакотерапии фантомной боли

Группа препаратов	Наиболее изученный режим дозирования	Доказанный эффект при ФБ	Доказательная база
Опиоиды	Морфина сульфат 70–300 мг/день перорально — 4 нед. Раствор морфина в/в 0,05 мг/кг болюс + 0,2 мг/кг болюс в течение 4 ч	Эффективно	2 РКИ (суммарно 43 пациента)
Антагонисты NMDA-рецепторов	Мемантин 30 мг/день перорально — 4 нед. Кетамин 0,4–0,5 мг/кг в/в 1–4 инфузии	Мемантин — возможно, эффективно при раннем назначении после операции Кетамин — краткосрочный эффект	Мемантин — 5 РКИ (суммарно 94 пациента) 1 систематический обзор Кетамин — 2 РКИ (суммарно 31 пациент)
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин 10–125 мг/день перорально — 4–6 недель	Противоречивый	2 РКИ (суммарно 133 пациента)
Антиконвульсанты	Габапентин 300–3600 мг/день перорально — 6 нед.	Неэффективно в раннем периоде после ампутации, возможно, эффективно в отсроченном периоде	3 РКИ (суммарно 89 пациентов)
Анестетики для периферических блокад	Аппаратная перинеуральная инфузия в течение 6 дней	Эффективно как минимум в течение 1 мес.	1 РКИ (144 пациента)

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; в/в — внутривенно.

Table 1

The main methods of pharmacotherapy for phantom limb pain

Group of medications	Most studied dosing regimen	Proven effect on PLP	Evidence base
Opioids	Morphine sulfate 70–300 mg/day orally — 4 weeks Morphine solution IV 0.05 mg/kg bolus + 0.2 mg/kg bolus over 4 hours	Effectively	2 RCT (43 patients in total)
NMDA-Receptor antagonists	Memantine 30 mg/day orally — 4 weeks Ketamine, 0.4–0.5 mg/kg IV 1–4 infusions.	Memantine — probably effective when given early after surgery Ketamine — short-term effect.	Memantine — 5 RCTs (94 patients in total); 1 systematic review Ketamine — 2 RCTs (31 patients in total)
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline 10–125 mg/day orally — 4–6 weeks	Controversial	2 RCTs (133 patients in total)
Anticonvulsants	Gabapentin 300–3600 mg/day orally — 6 weeks	Ineffective in the early period after amputation, possibly effective in the delayed period	3 RCTs (89 patients in total)
Anesthetics for peripheral nerve blocks	Perineural infusion for 6 days	Effective for at least 1 month	1 RCT (144 patients)

Note: RCT — randomized controlled trial; IV — intravenously.

а прием препаратов сопровождался различными побочными эффектами.

В отношении эффективности трициклических антидепрессантов при ФБ получены противоречивые результаты. В небольшом двойном слепом РКИ не было показано преимуществ 6-недельного амитриптилина в дозировке по сравнению с плацебо [24]. В другом РКИ была показана высокая эффективность 4-недельного курса амитриптилина у пациентов с ФБ, в том числе резистентных к трамадолу [25], но нужно иметь в виду открытый дизайн исследования как возможный источник погрешности результата.

Антиконвульсанты широко используются для лечения невропатической боли. Эффективность габапентина при ФБ исследовалась как минимум в трех РКИ [26–28], но только в одном показана эффективность 6-недельного курса терапии по сравнению с плацебо в отсроченном периоде после ампутации [26].

Также показана эффективность проведения периферических блокад, при которых эффект наступает

быстро и может держаться до 6 мес. [29, 30]. В отдельных исследованиях изучалась эффективность кальцитонина и ботулинического токсина типа А [31, 32], однако требуется проведение РКИ.

Методы терапии, основанные на иллюзии движения фантома

К методам, основанным на создании иллюзии движения ампутированной конечности, относятся зеркальная терапия, представление движения, виртуальная или дополненная реальность (табл. 2). Эти методы безопасны, могут применяться длительно, в том числе в домашних условиях.

На сегодняшний день эффективности зеркальной терапии при ФБ посвящено как минимум шесть систематических обзоров [33–38]. Авторы двух систематических обзоров с метаанализом (СОМА) сделали вывод об эффективности зеркальной терапии в течение 3–6 мес. после курса лечения [36, 37]. Однако в последнем на сегодняшний день систематическом обзоре (СО), включившем только плацебо-контролируемые клинические исследования, не было продемонстрировано преимуществ зеркальной

Методы лечения фантомной боли, основанные на иллюзии движения фантома

Метод терапии	Наиболее изученный режим дозирования	Доказанный эффект	Доказательная база
Зеркальная терапия	15–30 мин/день — 4–12 нед. (чаще 15 мин/день — 4 нед.)	Эффективно в течение 3–6 мес.; 1 СОМА: эффективность не доказана	9 РКИ (сумм. > 300 пациентов), 4 СО, 2 СОМА
Представление движения	50 мин/день 2 раза в неделю — 4 нед.	Эффективно в течение 1 мес.	1 РКИ (40 пациентов)
Поэтапное представление движения	30–120 мин/день — 6 нед. (3 этапа по 2 нед.)	Эффективно в течение 6 мес.	1 РКИ (21 пациент)
Виртуальная реальность	120 мин 2 раза в неделю — 6 нед.	Не увеличивает эффективность зеркальной терапии	1 РКИ (75 пациентов)

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СО — систематический обзор; СОМА — систематический обзор с метаанализом.

Table 2

Phantom limb pain treatment methods based on the illusion of phantom movement

Method of therapy	Most studied dosing regimen	Proven effect on PLP	Evidence base
Mirror therapy	15–30 min/day — 4–12 weeks (most often 15 min/day — 4 weeks)	Effective for 3–6 months; 1 SRMA: effectiveness not proven	9 RCTs (> 300 patients in total), 4 SRs, 2 SRMAs
Motor imagery	50 min/day 2 times a week — 4 weeks	Effective for 1 month	1 RCT (40 patients)
Graded motor imagery	30–120 min/day — 6 weeks (3 stages of 2 weeks each)	Effective for 6 months.	1 RCT (21 patients)
Virtual reality	120 min 2 times a week — 6 weeks	No additional effect when added to mirror therapy	1 RCT (75 patients)

Note: RCT — randomized controlled trial; SR — systematic review; SRMA — systematic review with meta-analysis.

терапии [38]. Авторы связывают это с низким качеством и недостаточной статистической мощностью проведенных исследований, с небольшой длительностью терапии в исследованиях, включенных в метаанализ, а также утверждают, что в предыдущих систематических обзорах были допущены методологические ошибки. Таким образом, имеющаяся доказательная база не позволяет однозначно сказать об эффективности метода. Тем не менее зеркальная терапия при ФБ в случае односторонней ампутации применяется достаточно широко.

Метод представления движения при ФБ изучался в одном РКИ с участием 40 пациентов, где была продемонстрирована эффективность 4-недельного курса тренировок в отношении снижения интенсивности болевых ощущений и частоты их возникновения через 1 мес. после окончания терапии [39]. В более позднем сравнительном исследовании с участием 12 пациентов было продемонстрировано преимущество применения интерфейса мозг-компьютер для предъявления обратной связи по магнитоэнцефалограмме во время представления движения, но курс лечения включал 3 процедуры, а период наблюдения составлял всего 1 нед. [40].

Также был предложен подход «поэтапного представления движения» (graded motor imagery), при котором пациенты последовательно проходят: 1) упражнение на определение латерализации изображенной конечности, 2) тренировку представления движения и 3) зеркальную терапию. Считается, что в процессе такой тренировки происходит активация в нужной последовательности двигательных и соматосенсорных зон коры, что приводит к ее

пластической перестройке и снижению ФБ [41]. Эффективность данного подхода была продемонстрирована в одном РКИ с участием 21 пациента и периодом наблюдения 6 мес. [42].

Эффективность применения технологий дополненной реальности в комбинации с зеркальной терапией при ФБ изучалась в одном РКИ, где не было показано преимуществ данной комбинации по сравнению с изолированной зеркальной терапией [43]. Однако, согласно нескольким обзорам, в пилотных исследованиях продемонстрирован клинически значимый анальгетический эффект технологий виртуальной реальности при ФБ [17, 33, 44].

Методы нейромодуляции в терапии фантомной боли

Методы терапевтической стимуляции нервной системы при ФБ включают неинвазивные и инвазивные подходы (табл. 3). К неинвазивным методам относятся: чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга постоянным током (ТЭС), к инвазивным — глубокая стимуляция мозга, инвазивная стимуляция моторной коры головного мозга, стимуляция спинного мозга и стимуляция ганглия дорсального корешка. Изучению эффективности методов данной группы при ФБ посвящены шесть систематических обзоров за период 2017–2022 гг. [5, 45–49].

Систематический обзор 2018 г., посвященный методам стимуляции ЦНС при ФБ, включал 7 РКИ, 30 несравнительных исследований, 18 историй болезни и 21 эпидемиологическое исследование [5].

Таблица 3

Методы нейромодуляции для лечения фантомной боли

Метод терапии	Наиболее изученный режим дозирования	Доказанный эффект	Доказательная база
Неинвазивные методы нейромодуляции			
Транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга постоянным током	15 мин/день — 1–5 дней	Выраженный краткосрочный и среднесрочный эффект	2 РКИ (суммарно 16 пациентов); 3 СО; 1 СОМА
Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция	10–20 мин/день — 5–10 дней	Выраженный или умеренный краткосрочный эффект	3 РКИ (суммарно 95 пациентов); 4 СО; 2 СОМА
Чрескожная электронейростимуляция	30–60 мин/день однократно; 20 мин/день — 4 дня	Выраженный краткосрочный эффект	2 РКИ (суммарно 65 пациентов); 1 СО исследований без контроля
Инвазивные методы нейромодуляции			
Глубокая стимуляция мозга	Перманентный имплант	Долгосрочный эффект	2 исследования без контроля
Стимуляция моторной коры	Перманентный имплант	Редко эффективно	Клиническое наблюдение, мнение экспертов
Стимуляция спинного мозга	Перманентный имплант	Есть некоторые доказательства эффективности	СО
Стимуляция дорсального ганглия	Перманентный имплант	Иногда эффективно	Клиническое наблюдение, мнение экспертов

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СО — систематический обзор; СОМА — систематический обзор с метаанализом.

Table 3

Neuromodulation methods for the treatment of phantom limb pain

Method of therapy	Most studied dosing regimen	Proven effect on PLP	Evidence base
Non-invasive neuromodulation methods			
Transcranial direct current stimulations	15 min/day — 1–5 days	Pronounced short- and medium-term effect	2 RCTs (16 patients in total); 3 SRs; 1 SRMA
Repetitive transcranial magnetic stimulation	10–20 min/day — 5–10 days	Pronounced or moderate short-term effect	3 RCTs (95 patients in total); 4 SRs; 2 SRMAs
Transcutaneous electrical nerve stimulation	30–60 min/day — 1 day; 20 min/day — 4 days	Pronounced short-term effect	2 RCTs (65 patients in total); 1 SR of uncontrolled trials
Invasive neuromodulation methods			
Deep brain stimulation	Permanent implant	Long term effect	2 uncontrolled trials;
Motor Cortex Stimulation	Permanent implant	Rarely effective	Clinical observation, experts opinion
Spinal Cord Stimulation	Permanent implant	There is some evidence of effectiveness	1 SR
Dorsal root ganglion stimulation	Permanent implant	Sometimes effective	Clinical observation, experts opinion

Note: RCT — randomized controlled trial; SR — systematic review; SRMA — systematic review with meta-analysis.

Некоторые исследования включали смешанную популяцию пациентов с невропатической болью, среди которых были и пациенты с ФБ. Согласно данной работе, в нескольких небольших РКИ показан умеренный краткосрочный эффект ТЭС, а в одном качественном РКИ показано краткосрочное преимущество рТМС в снижении интенсивности болевого синдрома, но не в уменьшении выраженности тревоги и депрессии. Также, согласно данному СО, в нескольких небольших несравнительных исследованиях был показан краткосрочный эффект инвазивных методов стимуляции ЦНС. Кроме того, были проанализированы результаты анкетирования 37 врачей, специализирующихся на лечении болевого синдрома с помощью инвазивных методов стимуляции. Большинство респондентов считали стимуляцию спинного мозга и стимуляцию дорсальных ганглиев хотя бы иногда эффективными. Нейрохирурги

неоднозначно относились к глубокой стимуляции мозга при ФБ, но большинство из них считало, что инвазивная стимуляция моторной коры редко бывает эффективной.

СОМА, опубликованный в 2020 г., включил 14 исследований нейромодуляции при ФБ разного уровня доказательности [48]. Метаанализ РКИ показал, что возбуждающая стимуляция первичной моторной коры с помощью анодной ТЭС оказывает выраженный анальгетический эффект сразу после стимуляции и через 1 нед. Отсутствие аналогичного результата при проведении метаанализа исследований рТМС авторы объясняют разными параметрами стимуляции и небольшим периодом времени, прошедшим после ампутации у участников исследования. В данной работе также был проведен анализ неконтролируемых исследований, выявивший высокую частоту ответа при проведении ЧЭНС (67%

пациентов) и при применении глубокой стимуляции мозга через год наблюдения (73% пациентов). Ни в одном из исследований не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях.

В СО 2022 г. проанализированы результаты 10 исследований с участием пациентов с ФБ [49]. Авторы делают вывод об эффективности рТМС и ТЭС в отношении снижения болевого синдрома и уменьшения симптомов тревоги и депрессии, сопровождающихся повышением уровня бета-эндорфина в сыворотке крови. Авторы также подчеркивают необходимость дальнейшего изучения инвазивных методов стимуляции, так как они демонстрируют положительные результаты при невропатической боли.

Несмотря на наличие нескольких СО, посвященных методам нейромодуляции при ФБ, авторы всех работ отмечают недостаточное количество и высокую гетерогенность РКИ, небольшие выборки участвующих пациентов, короткий период наблюдения, отсутствие качественных исследований инвазивных методов. Однако считается, что эффективность методов нейромодуляции при ФБ должна быть аналогичной эффективности этих методов при невропатической боли, которая изучена лучше.

Другие методы лечения

Помимо вышеперечисленных методов, при ФБ изучались методы хирургического или криодеструктивного воздействия на периферический нерв [50, 51], психотерапевтические и психологические подходы (в частности, эмпатотерапия, гипнотерапия) [52–54], различные методики периферической нейростимуляции [17, 55], рефлексотерапия [17, 56]. Эти методы не освещены в текущем обзоре по одной или нескольким из причин: большое разнообразие протоколов лечения, несущественная доказательная база, отсутствие представлений о механизме действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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>
2. Вакулин А.А., Зотов П.Б., Шаповалов 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., Shapovalov D.Yu., Sakhnyuk I.I. Pain syndrome in patients with hip amputation: clinical characteristics and structure. *Medical science and education of the Urals*. 2008;9(3):138–140. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_23416678_81778848.pdf (Дата обращения: 08.08.2023).
3. 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).
4. 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).
5. Corbett M., South E., Harden M., Eldabe S., Pereira E., Sedki I. et al. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2018;22(62):1–94. <https://doi.org/10.3310/hta22620>
6. 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).
7. Ишинова В.А., Горчанинов О.Н., Наваховская Л.Ю., Сухоруков С.П., Стебелькова О.А. Влияние фантомной боли на проявления характерологических свойств личности больных после ампутации нижних конечностей в процессе медицинской реабилитации. *Российский журнал боли*. 2013;1(38):78–79. [Ishinova V.A., Gorchaninov O.N., Navakhovskaya L.Yu., Sukhorukov S.P., Stebelkova O.A. The influence of phantom pain on the manifestations of characterological properties of the personality of patients after amputation of the lower extremities in the process of medical rehabilitation. *Russian Journal of Pain*. 2013;1(38):78–79. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_20284959_74552590.pdf (Дата обращения 08.08.2023).
8. 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>
9. Collins K.L., Russell H.G., Schumacher P.J., Robinson-Freeman K.E., O'Connor 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>
10. 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>
11. 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)
12. Ramachandran V.S., Hirstein W. The perception of phantom limbs. *The D. O. Hebb lecture*. *Brain*. 1998;121(Pt.9):1603–30. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1603>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. Ишинова В.А., Алтухов С.В., Сусляев 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)
17. Hyung B., Wiseman-Hakes C. A scoping 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>
18. 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., Kukulshkin 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.).] <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
19. 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. Therapeutic alternatives for fantom limb pain following surgery. *Voprosy onkologii*. 2018;64(1):126–130. (In Russ.).] https://elibrary.ru/download/elibrary_34869217_37237527.pdf (дата обращения 08.08.2023).
20. 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)
21. 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>
22. 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)
23. Eichenberger U., Neff F., Svetic G., Björge S., Petersen-Felix S., Arendt-Nielsen L., Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1265–73. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181685014>
24. Robinson L.R., Czerniecki J.M., Ehde D.M., Edwards W.T., Judish D.A., Goldberg M.L. et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00476-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00476-3)
25. Wilder-Smith C.H., Hill L.T., Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*. 2005;103(3):619–28. <https://doi.org/10.1097/00005542-200509000-00027>
26. 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>
27. Smith D.G., Ehde D.M., Hanley M.A., Campbell K.M., Jensen M.P., Hoffman A.J. et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645–54. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.05.0082>
28. Nikolajsen L., Finnerup N.B., Kramp S., Vimmtrup 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/10.1097/00005542-200611000-00023>
29. Ilfeld B.M., Moeller-Bertram T., Hanling S.R., Tokarz K., Mariano E.R., Loland V.J. et al. Treating intractable phantom limb pain with ambulatory continuous peripheral nerve blocks: a pilot study. *Pain Med*. 2013;14(6):935–42. <https://doi.org/10.1111/pme.12080>
30. Ilfeld B.M., Khatibi B., Maheshwari K., Madison S.J., Esa W.A.S., Mariano E.R. et al. Ambulatory continuous peripheral nerve blocks to treat postamputation phantom limb pain: a multicenter, randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2021;162(3):938–955. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002087>
31. Alviar M.J., Hale T., Dungea M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD006380. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006380.pub3>
32. Есипов А.В., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Орлова О.Р., Артеменко А.Р., Супонева Н.А., Мазур А.С. Опыт применения ботулинического токсина типа А в лечении постампутационных болевых синдромов. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2023;6(3):32–37. [Esipov A.V., Ivolgin A.F., Avseitseva T.Y., Orlova O.R., Artemenko A.R., Suponeva N.A., Mazur A.S. Experience in the use of botulinum toxin type A in the treatment of post-amputation pain syndromes. *Hospital medicine: science and practice*. 2023;6(3):32–37. (In Russ.).] <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.18.90.026>
33. Seidel S., Kasprian G., Sycha T., Auff E. Spiegeltherapie bei Phantomschmerzen: Eine systematische Übersichtsarbeit [Mirror therapy for phantom limb pain — a systematic review]. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(13–14):440–4. <https://doi.org/10.1007/s00508-009-1212-9>
34. Barbin J., Seetha V., Casillas J.M., Paysant J., Pérennou D. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(4):270–5. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.04.001>
35. Herrador Colmenero L., Perez Marmol J.M., Martí-García C., Querol Zaldivar M.L.Á., Tapia Haro R.M., Castro Sánchez A.M., Aguilar-Ferrándiz M.E. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int*. 2018;42(3):288–298. <https://doi.org/10.1177/0309364617740230>
36. Wang F., Zhang R., Zhang J., Li D., Wang Y., Yang Y.H., Wei Q. Effects of mirror therapy on phantom limb sensation and phantom limb pain in amputees: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2021;35(12):1710–1721. <https://doi.org/10.1177/02692155211027332>
37. 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>
38. Guémann M., Olié E., Raquin L., Courtet P., Risch N. Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain*. 2023;27(1):3–13. <https://doi.org/10.1002/ejp.2035>
39. Brunelli S., Morone G., Iosa M., Ciotti C., De Giorgi R., Foti C., Traballese 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>
40. Yanagisawa T., Fukuma R., Seymour B., Tanaka M., Hosomi K., Yamashita O. et al. BCI training to move a virtual hand reduces phantom limb pain: A randomized crossover trial. *Neurology*. 2020;95(4):e417–e426. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009858>
41. 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>
42. 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. doi: 10.1016/j.physio.2019.06.009.

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. Wittkopf P.G., Lloyd D.M., Johnson M.I. Managing limb pain using virtual reality: a systematic review of clinical and experimental studies. *Disabil Rehabil.* 2019;41(26):3103–3117. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1485183>
45. Akyuz G., Giray E. Noninvasive neuromodulation techniques for the management of phantom limb pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Rehabil Res.* 2019;42(1):1–10. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000317>
46. Aiyer R., Barkin R.L., Bhatia A., Gungor S. A systematic review on the treatment of phantom limb pain with spinal cord stimulation. *Pain Manag.* 2017;7(1):59–69. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0041>
47. Nardone R., Versace V., Sebastianelli L., Brigo F., Christova M., Scarano G.I., Saltuari L., Trinka E., Hauer L., Sellner J. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: A systematic review. *Brain Res Bull.* 2019;148:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.001>
48. 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>
49. 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>
50. Dumanian G.A., Potter B.K., Mioton L.M., Ko J.H., Cheesborough J.E., Souza J.M. et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019;270(2):238–246. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003088>
51. Ilfeld B.M., Smith C.R., Turan A., Mariano E.R., Miller M.E., Fisher R.L. et al. PAINfRE Investigators. Ultrasound-guided Percutaneous Cryoneurolysis to Treat Chronic Postamputation Phantom Limb Pain: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2023;138(1):82–97. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004429>
52. 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).
53. 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).
54. Филиппов И.Н. Гипнотерапия фантомных болей. *Моя профессиональная карьера.* 2020;2(13):154–157. [Filippov I.N. Hypnotherapy for phantom pain. *Moâ professional'naâ kar'era.* 2020;2(13):154–157. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_43055009_81052377.pdf (дата обращения 08.08.2023).
55. Зеелигер А. Стимуляция периферических нервов при комплексных региональных болевых синдромах (CRPS II) и фантомных болях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2007;3(19):53–57. [Zeeliger A. Peripheral nerve stimulation in patients with CRPS II (complex regional pain syndrome) and phantom-limb pain. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2007;3(19):53–57. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_12996503_70868050.pdf (дата обращения 08.08.2023).
56. Болотов Д.Д., Хейфиц В.Г., Стариков С.М. Применение методов рефлексотерапии при фантомном болевом синдроме у пациентов с ампутационными культями нижних конечностей. *Вестник восстановительной медицины.* 2015;67(3):15–18. [Bolotov D.D., Kheifits V.G., Starikov S.M. Application of reflexotherapy methods in phantom pain in patients with amputation stump lower limb. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2015;67(3):15–18. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_24157896_63814828.pdf (дата обращения 08.08.2023).