

УДК 616.8-009.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma340914>

Обзорная статья



Современные концепции лечения фантомного болевого синдрома

С.В. Коломенцев, П.А. Полежаев, А.И. Гайворонский, А.В. Коломенцева,
Н.В. Цыган, И.В. Литвиненко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Фантомный болевой синдром относится к отдельному виду невропатической боли и развивается у 30–85 % пациентов, перенесших ампутацию конечности, что приводит к значимому снижению качества жизни. Число пациентов, страдающих фантомным болевым синдромом, возрастает в период военных конфликтов. Это может быть связано с травматическим характером ампутации в результате минно-взрывных ранений, особенностями оказания помощи и с особым психологическим состоянием пострадавших, находящихся в экстремальных стрессовых ситуациях в момент получения ранения. При развитии фантомного болевого синдрома происходят множественные функциональные и структурные изменения на различных уровнях периферической и центральной нервной системы, что послужило причиной создания различных теорий патогенеза. Однако окончательного представления о механизмах формирования фантомного болевого синдрома к настоящему времени не существует. Несмотря на большое количество предложенных вариантов медикаментозной и немедикаментозной терапии, ни один из них не зарекомендовал себя универсальным и полностью эффективным. Среди лекарственных средств, действующих на различные звенья патогенеза фантомного болевого синдрома, даже препараты первой линии терапии (нестероидные противовоспалительные средства, трициклические антидепрессанты, наркотические анальгетики, антиконвульсанты) на практике не всегда приводят к достижению адекватного уровня анальгезии, а необходимость длительного применения наркотических анальгетиков создает угрозу развития аддиктивных нарушений. Хирургические вмешательства также не зарекомендовали себя как эффективный метод лечения, поэтому их применение оправдано только при неэффективности консервативного лечения. Недостаточная эффективность традиционных концепций лечения фантомного болевого синдрома привела к необходимости применения новых способов терапии, таких как ботулинотерапия, немедикаментозные способы (психотерапия, зеркальная терапия, биологическая обратная связь и виртуальная реальность, иглоукалывание, массаж, гипноз и др.), а также к поиску новых решений, основанных на разработке и внедрении новых схем медикаментозного лечения. Наряду с созданием принципиально новых ненаркотических анальгетиков, возможным решением является включение в мультимодальные схемы обезболивания адьювантных лекарственных средств, способных воздействовать на нейротрансмиттерную передачу в структурах антиноцицептивной системы и потенцировать эффект традиционных анальгетиков.

Ключевые слова: фантомный болевой синдром; фантомная боль; ампутация; невропатическая боль; антиноцицептивная система; нейротрансмиттер; ботулинотерапия; аддиктивные нарушения.

Как цитировать

Коломенцев С.В., Полежаев П.А., Гайворонский А.И., Коломенцева А.В., Цыган Н.В., Литвиненко И.В. Современные концепции лечения фантомного болевого синдрома // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 3. С. 515–527. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma340914>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma340914>

Review Article

Modern concepts of treatment of phantom limb pain

S.V. Kolomentsev, P.A. Polezhaev, A.I. Gaivoronsky, A.V. Kolomentseva, N.V. Tsygan, I.V. Litvinenko

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Phantom limb pain is a specific entity of neuropathic pain that develops in 30%–85% of patients with amputated limbs and leads to considerable worsening of the quality of life. The number of such cases increases during military conflicts. It can be caused by a traumatic amputation due to mine blast injury, peculiarities of provided medical assistance, and the special psychological state of casualties being in extremely stressful situations at the moment of wounding. Phantom limb pain development is accompanied by multiple functional and structural changes at different levels of the peripheral and central nervous systems. As a result, different theories of pathogenesis are proposed. However, at present, no final opinion concerns mechanisms of phantom limb pain development. Although different versions of drug and non-drug therapy have been suggested, none of them turned out to be universal and fully effective. Many medications were found to be linked to phantom limb pain pathogenesis; however, even first-line therapy drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, tricyclic antidepressants, narcotic analgesics, and anticonvulsants) often fail to provide adequate analgesia. Long-term prescription of narcotic analgesics is at risk of the development of addictive disorders. Surgical interventions have not demonstrated their effectiveness as well. Thus, their use is justified only in the case of ineffective conservative treatment. Poor efficacy of conventional concepts of phantom limb pain treatment led to the use of new means such as botulinum toxin therapy, non-drug methods (psychotherapy, mirror therapy, biological feedback, virtual reality, acupuncture, massage, hypnosis, etc.). Thus, the search for original methods based on the development and introduction of new drug therapy schemes is imperative. A possible solution to this problem is not only creating absolutely new non-opioid analgesics but also using adjuvant therapeutic means in the multimodality schemes of analgesia. The latter promotes neurotransmission in the antinociceptive system and potentiates the effect of traditional analgesics..

Keywords: phantom pain syndrome; phantom pain; amputation; neuropathic pain; antinociceptive system; neurotransmitter; botulinum therapy; addictive disorders.

To cite this article

Kolomentsev SV, Polezhaev PA, Gaivoronsky AI, Kolomentseva AV, Tsygan NV, Litvinenko IV. Modern concepts of treatment of phantom limb pain. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):515–527. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma340914>

Received: 23.04.2023

Accepted: 19.07.2023

Published: 20.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Фантомная (*от фр. fantôme, лат. phantasma* — явление, призрак) боль — это ложное ощущение присутствия утраченной части тела, сопровождающееся хроническим болевым синдромом невропатического характера, развивающееся после операции ампутации конечности [1, 2]. Фантомные ощущения в утраченной конечности, не сопровождающиеся болевым синдромом, встречаются в 40–90 % случаев. Частота возникновения фантомного болевого синдрома (ФБС) после ампутации конечности, по данным ряда авторов, находится в широком диапазоне 30–85 % [1–4]. Результаты метаанализа работ, посвященных исследованию ФБС в период с 1980 по 2019 г., свидетельствуют, что фантомная боль развивается у 6 из 10 человек после ампутации [5]. Наиболее частыми причинами операций по ампутации конечностей в мирное время являются осложнения сосудистых заболеваний, сахарного диабета, травматические повреждения конечностей, онкологические заболевания [6–8]. Сосудистая патология является наиболее частой причиной ампутаций нижних конечностей у взрослых в возрасте 65 лет и старше [9]. В Соединенных Штатах Америки (США) ежегодно проводится около 100 тыс. ампутаций нижних конечностей, при этом более половины из них производятся по поводу осложнений сахарного диабета и заболеваний периферических артерий [6]. Число пациентов, страдающих ФБС, возрастает в период военных конфликтов за счет раненых в результате минно-взрывных ранений. Последнее может быть связано с травматическим характером ампутации, особенностями оказания помощи и с особым психологическим состоянием пострадавших, находящихся в экстремальных стрессовых ситуациях в момент получения ранения. Так, по данным А.Б. Данилова, О.С. Давыдова [10], Н.А. Осиповой, Л.А. Собченко [11], боевая травма составляет до 52 % среди причин развития ФБС, 23 % приходится на ампутации при осложнениях сахарного диабета и заболеваний сосудов, 15 % — на онкологическую практику. L. McDonald, S. Westcott-McCoy, M.R. Weaver et al. [7] в 2017 г. в мире насчитывалось 57,7 млн человек, получивших ампутацию в результате травм. Согласно данным исследований состояния здоровья ветеранов войн в США, фантомные боли приводят к нарушению работоспособности и социального статуса у 85 % опрошенных пострадавших [1].

Факторы риска развития ФБС хорошо изучены. К ним относят локальную боль в культе, постампуционную депрессию [5], двустороннюю ампутацию [1], ампутацию верхней конечности, женский пол [12]. По данным L. Rasulic, S. Ivanović, V. Bascarević et al., ФБС среди женщин развивается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [13]. K. Limakatso, G.J. Bedwell, V.J. Madden et al. [5] по результатам метаанализа 15 исследований (число наблюдений — 4102) выделили до 25 потенциальных пре-, пери- и постампуционных факторов риска развития

ФБС, наиболее значимыми из которых являлись: ампутация нижней конечности, боль в культе, наличие фантомных ощущений, проксимальный характер ампутации, ампутация по причине осложнений сахарного диабета, постоянная преампуционная боль. В то же время авторами метаанализа подчеркивается, что проведение полноценного анализа факторов риска развития ФБС не всегда представлялось возможным ввиду различий в способах сбора и обработки данных, а оценка зависимости развития ФБС от таких параметров, как пол, возраст и травматический характер ампутации, носила противоречивый характер.

Характер болевых ощущений при ФБС значительно варьирует. Чаще всего пациенты описывают боль как жгучую (по типу каузалгии), стреляющую (по типу удара электрического тока) или сводящую (по типу судороги, спазма) [1]. Вероятно, данная вариабельность может быть объяснена множественностью механизмов развития ФБС. Фантомную боль относят к категории невропатической, однако описание ее пациентами такими терминами, как «сдавливающая», «раздавливающая», по мнению J. Erlenwein, M. Diers, J. Ernst et al. [4], предполагает наличие ноцицептивных механизмов формирования ФБС. Продолжительность болевых пароксизмов при ФБС варьирует. Чаще описываются эпизоды, которые длятся от нескольких секунд до 1–2 ч, однако у некоторых пациентов фантомная боль носит перманентный характер [8].

Время развития фантомных болей после операции может значительно различаться. Так, чаще они возникают сразу после ампутации, в первую неделю или месяц после ампутации. Второй пик развития наблюдается через год после проведенной операции или годы после утраты конечности [1, 2]. При этом интенсивность боли на ранних стадиях после операции расценивалась как сильная у 30–40 %, как умеренная у 25 % пациентов. Несмотря на то, что ФБС имеет тенденцию к ослаблению с течением времени, около 10 % пациентов отмечают наличие выраженной боли через 6 и более мес. после операции [4], причем по данным D. Kuffler [2] сильная боль сохраняется примерно у 5–10 %. Согласно некоторым источникам, у 60 % пациентов фантомная боль сохраняется спустя 7 лет после развития ФБС, и только около 15 % полностью избавляются от нее [1]. В связи с этим важным является влияние ФБС на качество жизни пациентов — от 25 до 50 % перенесших ампутацию сообщают о тяжелых нарушениях, связанных с болью [4].

Цель исследования — проанализировать современные концепции патогенеза, механизмов формирования и лечения ФБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена отечественная и зарубежная научная литература, посвященная патогенезу, механизмам формирования и современным концепциям лечения ФБС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент окончательного решения о механизмах патогенеза ФБС нет, однако необходимость их четкого понимания продиктована поиском наиболее эффективной патогенетической терапии. Считается, что от 30 до 70 % хронических болевых синдромов могут носить наследственный характер, хотя до настоящего времени точно не удалось определить число генов и факторов окружающей среды, участвующих в их формировании [9]. Известно, что при ФБС наблюдаются множественные изменения на различных уровнях как периферической, так и центральной нервной систем (ЦНС), что послужило причиной создания множества теорий его патогенеза.

Развитие ФБС происходит в результате повреждения периферических нервных волокон, что относит его к категории невропатической боли [1, 4]. Существует множество факторов развития невропатической боли, однако ведущим из них является повреждение афферентных путей. Проведение болевых импульсов от периферических нервных окончаний происходит при помощи миелинизированных быстрых Аβ- и немиелинизированных медленных С-волокон. Первые отвечают за быстрый компонент боли (ощущение острой боли с четкой локализацией и оценкой ее вероятной причины). С-волокна отвечают за медленный компонент боли (разлитая боль ноющего характера без четкой локализации), при этом за счет них осуществляется до 70 % всей ноцицептивной афферентации. Важным является то, что в восприятии «медленной» боли принимает участие лимбическая система, отвечающая за эмоциональную оценку болевых стимулов [14, 15]. Большое значение в развитии ФБС имеет формирование невром со спонтанной активностью, формирующейся при пересечении нерва [16].

Длительная болевая импульсация является причиной развития периферической сенситизации афферентных волокон, что сопровождается усилением экспрессии потенциал-зависимых натриевых каналов, повышением активности С-волокон, формированием спонтанной активности нейронов спинномозговых ганглиев [4, 14, 17]. Конечным результатом периферической сенсibilизации является снижение порога активации афферентных ноцицептивных волокон, что приводит к развитию гипералгезии (болевым ощущениям при низкой силе раздражителя) [14, 15].

Несмотря на выраженный вклад периферического компонента в формирование ФБС, патологический процесс затрагивает и ЦНС, приводя не только к функциональным, но и структурным изменениям. В данный процесс вовлекаются различные уровни ЦНС, от задних рогов спинного мозга (ЗРСМ) вплоть до первичных соматосенсорных полей коры головного мозга. Данный компонент невропатической боли включает в себя явление центральной сенсibilизации, приводящей к развитию аллодинии (появление болевых ощущений при воздействии стимулов неболевой модальности) [14, 15, 17]. Замечено,

что при повреждении крупных афферентных волокон А-типа в них наблюдается изменение паттерна выделения нейромедиаторов: начинается синтез активирующих медиаторов, продукция которых в норме наблюдается только в тонких ноцицептивных волокнах (субстанция Р) [18]. Важная роль в развитии центральной сенситизации отводится ионотропным рецепторам глутамата (N-methyl-D-aspartate receptor — NMDAR). При частой повторной деполаризации афферентных волокон происходит деблокада NMDA-рецепторов, усиливается входящий ток ионов натрия и кальция, что приводит к снижению порога деполаризации и увеличивает возможность спонтанной активности нервного волокна [4, 19]. Показано, что на молекулярном уровне повышение концентрации глутамата коррелирует с повышением чувствительности и, как результат, развитием аллодинии и гипералгезии [9]. Наряду с усилением возбуждения, опосредованного NMDA-рецепторами, вклад в центральную сенситизацию вносит нарушение процессов торможения ноцицептивных нейронов, опосредованного гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) в ЗРСМ, лежащего в основе воротной теории боли R. Melzack, P.D. Wall [20]. Кроме того, описаны структурные изменения в виде перестройки пластинок ЗРСМ и спрутинг Аβ-волокон в пластинку, содержащую терминали С-ноцицептивных волокон [14, 15, 18]. Также указывается на спрутинг симпатических эфферентных волокон, который приводит к развитию нейрогенного воспаления и амплификации болевых импульсов [14, 17].

Учитывая, что восприятие и оценка болевых ощущений является сложным процессом, в котором задействовано множество структур ЦНС, R. Melzack расширил теорию воротного контроля боли и, объединив ее с теорией стресса H. Selye [21], сформулировал теорию нейроматрикса [22], позволившую окончательно сформировать представление об их функциональном единстве. Согласно данной теории, интегральная оценка болевых ощущений происходит за счет функциональных связей между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Данная функциональная система представлена нейромодулями, которые соответствуют основным психологическим компонентам болевого ощущения, и отвечает за прием, обработку и модуляцию сенсорной информации. В продолжение данной теории целесообразно выделить 2 противоположных по функции систем: ноцицептивной и антиноцицептивной. Данные системы представлены сегментарными и надсегментарными образованиями, участвующими в процессах восприятия боли. Динамическое взаимодействие и уровень активности этих систем определяют порог болевой чувствительности [22].

У пациентов, страдающих ФБС, описаны процессы реорганизации соматосенсорной коры [4, 8, 16, 17]. Согласно теории кортикальной реорганизации [23], нейроны сенсорной коры, получавшие афферентную информацию от ампутированной конечности, начинают получать стимулы из соматотопической проекции близлежащих отделов

коры [16]. Расширение соматосенсорных полей обусловлено недостаточной афферентацией от отсутствующей конечности. Исследования на животных с использованием микроэлектродной техники показали присутствие корковой реорганизации: при ампутации среднего пальца у обезьян нейроны, отвечающие за его проекцию, начали активироваться при стимуляции соседних пальцев. Также при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов было показано, что соматосенсорная проекция губ контрлатерально стороне ампутации была расширена больше, чем на другой стороне. При этом степень корковой реорганизации коррелировала с тяжестью фантомной боли, а данные перестройки могут быть результатом нарушения уровня ГАМК, нормализация которого может подавлять кортикальную реорганизацию и развитие ФБС [16].

Особо стоит выделить значимый вклад в проблему изучения механизмов развития хронического болевого синдрома видных отечественных ученых, рассматривавших его формирование на концептуально новом для своего времени интегративном уровне. Заболевание как проявление дезадаптации и нарушения взаимодействия функциональных систем организма рассматривается в фундаментальных работах академика П.К. Анохина, сформулировавшего теорию функциональных систем [24], а также в рамках учения о адаптационно-трофической функции симпатического отдела вегетативной нервной системы, разработанной академиком Л.А. Орбели [25]. Описание патологического процесса как универсальной модели с едиными закономерностями развития на организменном уровне дает понятие о многокомпонентности и взаимосвязанности различных систем организма в механизмах пато- и саногенеза. Интегративный подход отечественных ученых к изучению патологических процессов как результата дезадаптации в отрыве от определенной нозологической формы рождает понимание их многофакторности и, как результат, диктует необходимость разностороннего, полимодального, направленного на различные уровни патогенеза лечения заболевания вне зависимости от конкретной нозологической единицы.

Особого внимания в рамках изучения хронических болевых синдромов заслуживают работы академика Г.Н. Крыжановского, рассматривавшего развитие болевого синдрома с точки зрения разработанной им общей теории дезрегуляционной патологии [26]. Данный термин объединяет широкий спектр патологических процессов, в основе развития которых лежит расстройство механизмов нейроэндокринной регуляции физиологических функций. Таким образом, дезрегуляционная патология рассматривается как общая основа развития патологических процессов, приобретающая черты различных нозологических единиц. В рамках данной теории автором была предложена концепция генераторных, детерминантных и системных механизмов патогенеза нейропатологических синдромов, разработанных на основе

учения А.А. Ухтомского о доминанте [27]. На основании этой концепции, в частности, разработана модель развития патологических болевых синдромов. В их основе лежат структурно-функциональные изменения ЦНС, приводящие к формированию патологической интеграции нейронов и застойного очага возбуждения. Последний является генератором усиленного возбуждения и формирует патологическую алгическую систему. Важным с точки зрения теории Г.Н. Крыжановского [26] является понятие «антисистемы» — структурно-функциональной совокупности, оказывающей антагонистическое воздействие на функционирование патологической системы и лежащей в основе саногенеза. Обоснование Г.Н. Крыжановским концепции комплексной патогенетической терапии [28], направленной на совокупность патогенетических механизмов в основе той или иной нозологии, обеспечивает высокую терапевтическую эффективность и позволяет снизить дозы лекарственных средств для нивелирования их побочных эффектов.

Функционирование антиноцицептивной системы обусловлено широким спектром нейрохимических механизмов, направленных на модуляцию поступающих в ЦНС афферентных болевых стимулов. Существует множество нисходящих путей от структур головного мозга к спинному мозгу, осуществляющих модуляцию поступающих в задние рога болевых импульсов. Описано несколько нейромедиаторных систем, участвующих в данном процессе, среди которых наиболее изученными являются опиоидная, серотонинергическая и катехоламиновая [14, 18, 29].

Работа эндогенной опиоидной системы обусловлена как системным гуморальным влиянием опиоидов через кровь и спинномозговую жидкость, так и их непосредственным нейромедиаторным воздействием на рецепторы за счет выделения из терминалей нейронов. Анальгетический эффект достигается за счет угнетения действия аллогенных агентов на ноцицепторы, снижение активности С-волокон и угнетение активности нейронов в ответ на болевые раздражители [30]. Высокая плотность опиоидных рецепторов отмечается в околосинаптическом сером веществе, играющем важную роль в модуляции боли [31].

Серотонинергические структуры ЦНС, принимающие участие в модуляции боли, включают в себя ядра шва, гигантоклеточное и парагигантоклеточное ядра ретикулярной формации ствола головного мозга [14, 18, 29]. Активация нисходящих путей к ЗПСМ приводит к высвобождению серотонина и активации различных субпопуляций серотониновых рецепторов (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₇), вызывая антиноцицептивный эффект [29].

Еще одним значимым нейромедиатором, принимающим участие в механизмах антиноцицептивной системы, является норадреналин [14, 29]. Нисходящие адренергические пути к ЗПСМ происходят от клеток голубого пятна на стволе головного мозга. Исследования М.Н. Ossipov, К. Morimura, F. Porreca [29] продемонстрировали,

что активация $\alpha 2$ -адренорецепторов на уровне ЗРСМ оказывает выраженное антиноцицептивное действие посредством пресинаптического ингибирования выделения активирующих нейротрансмиттеров афферентных волокон, а также посредством механизмов постсинаптического регулирования. На животной модели невропатической боли было показано, что по прошествии длительного времени после повреждения нерва активность клеток голубого пятна постепенно снижалась, что приводило к нарушению тормозного влияния нисходящей норадренергической системы и, как следствие, усилению болевого синдрома [32].

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, указывающих на непосредственное участие дофаминергических структур в функционировании антиноцицептивной системы [18, 29, 31, 33–37]. Показано, что стимуляция A11 дофаминергического ядра гипоталамуса на модели с животными снижает поведенческую реакцию на боль [18, 33]. Результаты исследований по применению агонистов и антагонистов различных субпопуляций дофаминовых рецепторов при лечении невропатического болевого синдрома на модели с животными свидетельствует об их безусловном влиянии на процессы восприятия боли на уровне сегментарного и надсегментарного аппаратов [18, 29, 31, 33–39]. Установлен факт синергического взаимодействия между опиоидной и дофаминергической системами. На модели с животными было показано, что применение опиоидов в комбинации с агонистами D2-рецепторов оказывало более выраженный анальгетический эффект при невропатической боли [37]. В исследовании J.Y. Kim, D.V. Tilly, T.L. Quinn et al. [40] было доказано, что дофамин играет основополагающую роль в процессах поддержания хронической боли за счет активации субпопуляции D1/D5-рецепторов. Также было доказано снижение толерантности к опиоидным анальгетикам на фоне введения агонистов D3-рецепторов (прамипексол) [38]. Изучение возможностей дофаминергической нейротрансмиссии при невропатическом болевом синдроме заслуживает дальнейшего изучения и в настоящее время рассматривается как перспективное направление лекарственной терапии.

Важную роль в развитии невропатической боли играют иммунные механизмы. Экспериментальным путем было выявлено, что через 2–4 нед. и после травмы нерва происходит синтез аутоантител к основным медиаторам, участвующим в процессах ноцицепции [41]. При этом наиболее выраженная продукция антител определялась к дофамину (78 %), серотонину (74 %) и норадреналину (73,3 %). Синтез аутоантител к нейромедиаторам приводит к нарушению динамического баланса данных нейротрансмиттерных систем и обуславливает тем самым усиление выраженности невропатической боли [42]. В связи с этим представляется целесообразной разработка новых способов терапии, направленных на иммуноопосредованные механизмы развития ФБС.

Учитывая высокую частоту развития, интенсивность и длительность течения, негативное влияние на качество жизни в ближайшем и отдаленном периодах, необходимость эффективного лечения ФБС является важнейшей задачей. Однако недостаточная изученность механизмов формирования фантомной боли затрудняет ее эффективное лечение. На практике лечение ФБС сводится к симптоматическому назначению лекарственных препаратов различных классов, обладающих прямым или опосредованным анальгетическим действием, что не всегда позволяет достичь ожидаемого клинического эффекта в виде исчезновения или хотя бы снижения интенсивности боли. В настоящее время предложено более 25 способов [3] лечения ФБС, однако ни один из них не продемонстрировал явных преимуществ [1, 3, 12, 43].

В настоящее время для лечения ФБС применяются консервативные (медикаментозные и немедикаментозные) и хирургические способы лечения. В рамках консервативного медикаментозного лечения ФБС накоплен богатый опыт применения препаратов различных групп. Некоторые из них рекомендованы к применению в качестве препаратов первой линии, в то время как эффективность других противоречива и подвергается сомнению. Препаратами первой линии, наиболее часто используемыми при лечении фантомных болей являются наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Менее часто в лечении ФБС применяются препараты второй линии: блокаторы NMDA-рецепторов, кальцитонин, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, местные анестетики и ботулотоксин [4, 9, 12, 14, 16, 19, 32, 43–45].

Наиболее изученным препаратом первой линии терапии фантомной боли является трициклический антидепрессант (ТЦА) amitриптилин [9, 32, 44, 46]. Клинические исследования показывают, что ТЦА обладают наиболее выраженной терапевтической эффективностью в сравнении с другими антидепрессантами. В основе анальгетического эффекта ТЦА, как и других антидепрессантов со смешанным механизмом действия, лежит их влияние на нейромедиаторные механизмы антиноцицептивной системы, обусловленное взаимодействием с переносчиками серотонина и норадреналина на уровне синапса. Ингибирование обратного захвата данных медиаторов приводит к повышению их концентрации на синаптическом уровне [32]. Так, антиноцицептивный эффект повторного введения венлафаксина зависит как от серотонинергической, так и от норадренергической систем [44]. Также антидепрессанты могут быть эффективны против хронической боли благодаря купированию развития депрессивного состояния [14, 32]. По данным исследования Г.О. Андреевой [46], у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, астенические и тревожные расстройства выявлялись в 76,5 и 72,9 % соответственно, а почти у трети из них диагностировались

депрессивные нарушения. При этом частота встречаемости данных расстройств коррелировала с длительностью хронического болевого синдрома. Согласно данным Н. Obata [32], было отмечено, что анальгетический эффект ТЦА при невропатической боли проявляется быстрее, чем их антидепрессивный эффект. Более того, ТЦА подавляют невропатическую боль даже у пациентов без признаков депрессии. Применение ТЦА рекомендовано на ранних стадиях развития хронического болевого синдрома различного генеза [46]. В то же время имеются противоречивые данные об эффективности ТЦА при лечении ФБС. Так, в исследовании L.R. Robinson, J.M. Czerniecki, D.M. Ehde et al. [47] у пациентов, страдающих ФБС, к концу 6-недельного курса приема amitriptyline не было выявлено значимого изменения выраженности болевого синдрома.

Наряду с антидепрессантами к препаратам первой линии консервативного лечения невропатической боли относятся противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин) [44]. По данным K.L. Collins, H.G. Russell, P.J. Schumacher et al. [16], J. Erlenwein, M. Diers, J. Ernst et al. [4], габапентин и прегабалин являются наиболее часто назначаемыми и эффективными препаратами при лечении фантомной боли. Хотя данные антиконвульсанты структурно схожи с ГАМК, их механизм действия опосредован влиянием на потенциал-зависимые кальциевые каналы и ослаблением входящего тока ионов кальция. Существуют данные, что габапентиноиды снижают эктопическую активность А-волокон, предотвращают центральную сенситизацию, а также, возможно, активируют нисходящие норадренергические пути от голубого пятна [44]. В то же время исследование эффективности габапентина при фантомных болях также показало противоречивые результаты: лишь 1 из 2 исследований показало его эффективность по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо [48, 49].

Наркотические анальгетики, давно используемые в терапии невропатической боли, по данным некоторых исследований также эффективны для снижения интенсивности ФБС. Так, результаты исследования E. Huse, W. Larbig, H. Flor et al. [50] продемонстрировали, что около 42 % пациентов, страдающих ФБС, получавших морфин *per os*, отмечали облегчение болевого синдрома на 50 % и более от исходного уровня. Значимое снижение интенсивности фантомных болей по сравнению с плацебо отмечалось при исследовании внутривенного введения морфина [51]. Также отмечено, что опиоиды предотвращают процессы кортикальной реорганизации на уровне соматосенсорной коры головного мозга [16].

Несмотря на клиническую эффективность, опиаты часто ассоциируются с высоким риском развития привыкания и зависимости, которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов, а также неблагоприятными побочными эффектами, такими как запор, седативный эффект, усталость,

головокружение, потливость, затрудненное мочеиспускание, головокружение, зуд и нарушение дыхания [43]. Поэтому применение наркотических анальгетиков в качестве долгосрочной обезболивающей терапии не оправдано и лучше всего подходит для купирования ФБС в острой стадии [12]. Доза опиоидов может быть снижена при совместном применении с другими препаратами, например, ТЦА или противосудорожными препаратами [45].

Предложено множество других фармакологических способов лечения ФБС, однако их использование в клинической практике в настоящее время ограничено. Применение кальцитонина в настоящее время остается дискуссионным [45] в связи с недостаточной анальгетической эффективностью и частым развитием побочных явлений [12, 52].

При изучении эффективности блокаторов NMDA-рецепторов при лечении ФБС также были получены противоречивые результаты [45]. В нескольких исследованиях мепантин уменьшал острую фантомную боль после травматической ампутации [53], однако не была показана его эффективность при хроническом ФБС [54]. Другие авторы указывают, что препараты данной группы либо не оказывали обезболивающего действия при фантомной боли (мепантин) [55], либо их действие носило краткосрочный характер (декстрометорфан) [56]. В исследованиях U. Eichenberger, F. Neff, G. Svetlicic et al. [52], L. Nikolajsen, C. Hansen, J. Nielsen et al. [57] по применению кетамин показано значимое снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов, страдающих злокачественным ФБС.

Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы указаны как возможный способ лечения ФБС, однако доказательств в поддержку применения этих средств в настоящее время недостаточно [12].

Результаты исследований по применению ботулотоксина (БТ-А) при лечении ФБС носят предварительный характер, что не позволяет в настоящее время делать выводы о его эффективности [43]. В качестве механизма действия БТ-А при ФБС указывается не только его способность к уменьшению спастичности, но и купирование нейрогенного воспаления, предотвращение периферической сенсibilизации, а также активный аксональный транспорт БТ-А в ЦНС [19]. К настоящему времени описано несколько клинических случаев с хорошим результатом при использовании ботулотоксина при ФБС [58]. В то время как единственное малочисленное (14 пациентов) двойное слепое рандомизированное исследование показало отсутствие значимого анальгетического эффекта при применении БТ-А при ФБС [59]. Описан положительный эффект контралатеральной миофасциальной инъекции 1 мл 0,25 % раствора бупивакаина. У 8 пациентов, страдающих ФБС различной этиологии, наблюдалось значительное уменьшение выраженности фантомных болей по визуально-аналоговой шкале через 1 ч после инъекции по сравнению с плацебо [43].

Таким образом, в настоящее время нельзя выделить наиболее эффективную группу препаратов для лечения ФБС. Даже препараты, используемые в качестве первой линии, не всегда демонстрируют достаточный анальгетический эффект. Достаточно противоречивые данные, полученные в результате исследования их эффективности при ФБС, служат косвенным подтверждением сложности патогенеза фантомной боли и необходимости ее комбинированной терапии. В связи с этим задача разработки новых способов медикаментозного лечения как путем поиска эффективных комбинаций препаратов различных групп, так и открытием новых точек приложения для уже известных препаратов, остается крайне актуальной.

Эффективность хирургического лечения ФБС остается дискуссионной, поэтому хирургическое вмешательство следует проводить только в случае неэффективности консервативного лечения [9, 12]. Перед выполнением оперативного вмешательства пациентам с рефрактерным к консервативному лечению ФБС под ультразвуковой навигацией выполняют диагностическую селективную блокаду нервного ствола со сформировавшейся концевой невромой.

Значимый регресс боли после селективной блокады является предиктором хорошего результата предстоящего оперативного вмешательства. Операция проводится с применением традиционного для «скомпрометированного» нерва доступа [60]. Обычно достаточным является разрез длиной 6–10 см, при этом дистальный конец разреза располагается на удалении 5 см от края культи. В ходе предоперационной разметки доступа целесообразно использовать ультразвуковое исследование [61]. После осуществления доступа к нервному стволу осуществляется поиск концевой невromы. Последняя резецируется до появления кровотока нормальной пучковой структуры. Следующим этапом является алкоголизация нерва 1–5 мл (в зависимости от диаметра) 70 % спиртовым раствором до появления потемнения невральнoй культи. В зарубежных руководствах далее чаще рекомендуют погружать перерезанный нерв в близлежащую мышцу, подшивать его к другому нерву по типу конец-в-бок или расщеплять нерв на несколько частей и через аутотрансплантаты также погружать в мышцу [60]. По мнению отечественных ученых, наиболее подходящей для погружения структурой является близлежащая кость. С помощью высокооборотистого бора в кости формируется отверстие, диаметром соответствующее перерезанному нерву. Нерв погружается на глубину 0,5–1 см и его эпинеурий фиксируется 3–4 узловыми швами тонкой монофиламентной нитью к надкостнице. Отсутствие каких-либо движений внутри костного вещества, очевидно, способствует лучшему эффекту от операции. Формирование концевой невromы запрограммировано и возникает независимо от способа обработки его культи, а при погружении нерва в мышцу

она будет подвергаться смещению при движении вместе с последней.

Отсутствие эффекта от прямого вмешательства на перерезанном нервном стволе может потребовать рассмотрения возможностей функциональной нейрохирургии: проведения хронической стимуляции спинного мозга или выполнения деструктивных вмешательств с высоким риском осложнений — симпатэктомии или операции по разрушению зоны входа задних корешков (dorsal root entry zone), так называемой DREZ-операции [60].

Помимо хирургического лечения применяются другие способы немедикаментозной терапии, такие как зеркальная терапия, биологическая обратная связь и виртуальная реальность, иглоукалывание, массаж, гипноз и др., однако ни один из данных способов в отдельности не является достаточно эффективным при ФБС [3, 4, 9, 12, 16, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на давность существования проблемы ФБС, универсальные и эффективные схемы его консервативного лечения в настоящее время не разработаны. Ни один из предложенных способов консервативной терапии не продемонстрировал сочетания высокой эффективности и безопасности, что может быть обусловлено множественными и не до конца раскрытыми механизмами его формирования. Недостаточная эффективность традиционных лечебных концепций лечения ФБС привела к необходимости применения новых способов лечения, таких как ботулинотерапия и различные немедикаментозные методы, а также поиску новых решений, основанных на разработке и внедрении новых схем консервативного лечения. Возможным решением проблемы лечения ФБС, наряду с созданием принципиально новых ненаркотических анальгетиков, является разработка мультимодальных схем обезболивания с использованием комбинации традиционно используемых препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, трициклические антидепрессанты, наркотические анальгетики, антиконвульсанты) и адъювантных лекарственных средств, способных воздействовать на нейротрансмиттерную передачу структур антиноцицептивной системы и потенцировать обезболивающий эффект. В настоящее время накоплено достаточное количество данных об участии различных нейромедиаторных систем в механизмах восприятия и модуляции боли. Так, например, в многочисленных экспериментах на моделях невропатической боли было продемонстрировано анальгетическое действие препаратов с дофаминомиметической активностью, что, по нашему мнению, представляется перспективным направлением лечения ФБС и требует особого внимания и дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора: С.В. Коломенцев — разработка общей концепции; П.А. Полежаев — анализ литературы, написание статьи; А.И. Гайворонский — написание статьи; А.В. Коломенцева — поиск и анализ литературы; Н.В. Цыган — итоговая правка статьи; И.В. Литвиненко — дизайн исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author: S.V. Kolomentsev — development of a general concept; P.A. Polezhaev — analysis of literature, writing an article; A.I. Gaivoronsky — writing an article; A.V. Kolomentseva — search and analysis of literature; N.V. Tsygan — final revision of the article; I.V. Litvinenko — research design.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Резванцев М.В., и др. Фантомная боль, роль и место различных методов лечения фантомно-болевого синдрома // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12, № 1. С. 35–58. DOI: 10.17816/RCF12135-58
2. Kuffler D.P. Coping with phantom limb pain // *Mol Neurobiol*. 2018. Vol. 55, No. 1. P. 70–84. DOI: 10.1007/s12035-017-0718-9
3. Aternali A., Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain // *F1000Research*. 2019. Vol. 8. ID 1167. DOI: 10.12688/f1000research.19355.1
4. Erlenwein J., Diers M., Ernst J., et al. Clinical updates on phantom limb pain // *Pain Rep*. 2021. Vol. 6, No. 1. ID e888. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000888
5. 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. Vol. 15, No. 10. ID e0240431. DOI: 10.1371/journal.pone.0240431
6. Barnes J.A., Eid M.A., Creager M.A., Goodney P.P. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. Vol. 40, No. 8. P. 1808–1817. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314595
7. McDonald C.L., Westcott-McCoy S., Weaver M.R., et al. Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation // *Prosthet Orthot Int*. 2021. Vol. 45, No. 2. P. 105–114. DOI: 10.1177/0309364620972258
8. Weeks S.R., Anderson-Barnes V.C., Tsao J.W. Phantom limb pain: theories and therapies // *The neurologist*. 2010. Vol. 16, No. 5. P. 277–286. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181edf128
9. Kaur A., Guan Y. Phantom limb pain: A literature review // *Chin J Traumatol*. 2018. Vol. 21, No. 6. P. 366–368. DOI: 10.1016/j.cjte.2018.04.006
10. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. Москва: Боргес, 2007. 192 с.
11. Осипова Н.А., Собченко Л.А. Постампутационный фантомный болевой синдром: медицинские и социальные проблемы // *Анестезиология и реаниматология*. 2011. № 6. С. 41–43.
12. Modest J.M., Raducha J.E., Testa E.J., Ebersson C.P. Management of post-amputation pain // *Rhode Island medical journal*. 2020. Vol. 103, No. 4. P. 19–22.
13. Rasulić L., Ivanović S., Bascarević V., Simić V. Phantom pain and posttraumatic pain conditions // *Acta chirurgica Iugoslavica*. 2004. Vol. 51, No. 4. P. 71–80.
14. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезньюмодифицирующей комплексной терапии // *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16, № 2. С. 15–23.
15. Yam M.F., Loh Y.C., Tan C.S., et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, No. 8. P. 2164–2187. DOI: 10.3390/ijms19082164
16. Collins K.L., Russell H.G., Schumacher P.J., et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain // *J Clin Investig*. 2018. Vol. 128, No. 6. P. 2168–2176. DOI: 10.1172/JCI94003
17. Lee G.I., Neumeister M.W. Pain: pathways and physiology // *Clin Plast Surg*. 2020. Vol. 47, No. 2. P. 173–180. DOI: 10.1016/j.cps.2019.11.001
18. Millan M.J. Descending control of pain // *Prog Neurobiol*. 2002. Vol. 66, No. 6. P. 355–474. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00009-6
19. Park J., Chung M.E. Botulinum toxin for central neuropathic pain // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, No. 6. ID 224. DOI: 10.3390/toxins10060224
20. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // *Science*. 1965. Vol. 150, No. 3699. P. 971–979. DOI: 10.1126/science.150.3699.971

21. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome // *Br Med J*. 1950. Vol. 1, No. 4667. P. 1383–1392. DOI: 10.1136/bmj.1.4667.1383
22. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain // *J Dent Educ*. 2001. Vol. 65, No. 12. P. 1378–1382. DOI: 10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x
23. Ramachandran V.S., Hirstein W. The perception of phantom limbs: the D.O. Hebb lecture // *Brain*. 1998. Vol. 121, No. 9. P. 1603–1630. DOI: 10.1093/brain/121.9.1603
24. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. Москва: Медицина, 1975. 448 с.
25. Орбели Л.А. Избранные труды. Адаптационно-трофическая функция нервной системы. Москва: Академия наук СССР, 1962. 608 с.
26. Крыжановский Г.Н. Генераторные, детерминантные и системные механизмы расстройств центральной нервной системы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1990. Т. 90, № 10. С. 3–10.
27. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Т. 1. Ленинград: ЛГУ, 1950. 329 с.
28. Георгий Николаевич Крыжановский // *Вестник РАМН*. 2012. № 11. С. 66–67.
29. Ossipov M.H., Morimura K., Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014. Vol. 8, No. 2. P. 143–151. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000055
30. Jensen T.S., Gottrup H., Sindrup S.H., Bach F.W. The clinical picture of neuropathic pain // *Eur J Pharmacol*. 2001. Vol. 429, No. 1–3. P. 1–11. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01302-4
31. Wang X.Q., Mokhtari T., Zeng Y.X., et al. The distinct functions of dopaminergic receptors on pain modulation: A narrative review // *Neural Plast*. 2021. Vol. 2021. ID 6682275. DOI: 10.1155/2021/6682275
32. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, No. 11. ID 2483. DOI: 10.3390/ijms18112483
33. Li C., Liu S., Lu X., Tao F. Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation // *Curr Neuropharmacol*. 2019. Vol. 17, No. 12. P. 1176–1182. DOI: 10.2174/1570159X17666190430102531
34. Liu S., Tang Y., Shu H., et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model // *Pain*. 2019. Vol. 160, No. 2. P. 334–344. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001414
35. Lançon K., Qu C., Navratilova E., et al. Decreased dopaminergic inhibition of pyramidal neurons in anterior cingulate cortex maintains chronic neuropathic pain // *Cell Rep*. 2021. Vol. 37, No. 9. ID 109933. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109933
36. Ertas M., Sagduyu A., Arac N., et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy // *Pain*. 1998. Vol. 75, No. 2–3. P. 257–259. DOI: 10.1016/s0304-3959(98)00003-7
37. Mercado-Reyes J., Almanza A., Segura-Chama P., et al. D2-like receptor agonist synergizes the μ -opioid agonist spinal antinociception in nociceptive, inflammatory and neuropathic models of pain in the rat // *Eur J Pharmacol*. 2019. Vol. 853. P. 56–64. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.020
38. Rodgers H.M., Lim S.-A., Yow J., et al. Dopamine D1 or D3 receptor modulators prevent morphine tolerance and reduce opioid withdrawal symptoms // *Pharmacol Biochem Behav*. 2020. Vol. 194. ID 172935. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.172935
39. Tobaldini G., Reis R.A., Sardi N.F., et al. Dopaminergic mechanisms in periaqueductal gray-mediated antinociception // *Behav Pharmacol*. 2018. Vol. 29, No. 2–3. P. 225–233. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000346
40. Kim J.-Y., Tillu D.V., Quinn T.L., et al. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism // *J Neurosci*. 2015. Vol. 35, No. 16. P. 6307–6317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3481-14.2015
41. Игонькина С.И., Графова В.Н., Смирнова В.С., и др. Экспериментальное исследование роли иммунологического фактора в патогенезе невропатической боли // *Российский журнал боли*. 2013. № 1. С. 10.
42. Игонькина С.И., Кукушкин М.Л., Ветрилэ Л.А., и др. Антите-ла к нейромедиаторам антиноцицептивной системы усиливают и пролонгируют невропатическую боль // *Российский журнал боли*. 2014. № 1. С. 15–16.
43. Alviar M.J., Hale T., Duncanson M. Pharmacologic inter-ventions for treating phantom limb pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 10, No. 10. ID CD006380.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD006380.pub3
44. Kremer M., Salvat E., Muller A., et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights // *Neuroscience*. 2016. Vol. 338. P. 183–206. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057
45. Subedi B., Grossberg G.T. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches // *Pain Res Treatment*. 2011. Vol. 2011. ID 864605. DOI: 10.1155/2011/864605
46. Андреева Г.О. Хронический болевой синдром при заболева-ниях периферической нервной системы: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 282 с.
47. Robinson L.R., Czerniecki J.M., Ehde D.M., et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study // *Arch Phys Med Rehabil*. 2004. Vol. 85, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
48. Bone M., Crichtley P., Buggy D.J. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebocontrolled, cross-over study // *Reg Anesth Pain Med*. 2002. Vol. 27, No. 5. P. 481–486. DOI: 10.1053/rapm.2002.35169
49. Smith D., Ehde D., Hanley M., et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain // *J Rehabil Res Dev*. 2005. Vol. 42, No. 5. P. 645–654. DOI: 10.1682/jrrd.2005.05.0082
50. Huse E., Larbig W., Flor H., Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization // *Pain*. 2001. Vol. 90, No. 1–2. P. 47–55. DOI: 10.1016/s0304-3959(00)00385-7
51. Wu C.L., Agarwal S., Tella P.K., et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebocontrolled, crossover trial // *Anesthesiology*. 2008. Vol. 109, No. 2. P. 289–296. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817f4523
52. Eichenberger U., Neff F., Svetlic G., et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds // *Anesthesia and Analgesia*. 2008. Vol. 106, No. 4. P. 1265–1273. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181685014
53. Neil M.J.E., Dale M.C., Gillespie G. Successful use of Memantine in the treatment of severe phantom limb pain: case report and literature review // *Scott Med J*. 2010. Vol. 55, No. 2. P. 58. DOI: 10.1258/rsmsmj.55.2.58b
54. Maier C., Dertwinkel R., Mansourian N., et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial // *Pain*. 2003. Vol. 103, No. 3. P. 277–283. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00456-6

55. Wiech K., Kiefer R.-T., Töpfner S., et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain // *Anesthesia and analgesia*. 2004. Vol. 98, No. 2. P. 408–413. DOI: 10.1213/01.ANE.0000096002.53818.BD
56. Abraham R.B., Marouani N., Weinbroum A.A. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees // *Ann Surg Oncol*. 2003. Vol. 10, No. 3. P. 268–274. DOI: 10.1245/aso.2003.08.007
57. Nikolajsen L., Hansen C., Nielsen J., et al. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input // *Pain*. 1996. Vol. 67, No. 1. P. 69–77. DOI: 10.1016/0304-3959(96)03080-1
58. Elavarasi A., Goyal V. Botulinum toxin to treat phantom limb pain // *Toxicon*. 2021. Vol. 195. P. 17–19. DOI: 10.1016/j.toxicon.2021.02.010
59. Wu H., Sultana R., Taylor K.B., Szabo A. Prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report // *Clin J Pain*. 2012. Vol. 28, No. 2. P. 108–112. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182264fe9
60. Ханна А. Анатомия спинномозговых нервов и доступы к ним. Санкт-Петербург: Спецлит, 2020. 151 с.
61. Журбин Е.А. Возможности ультразвукового исследования при травматических повреждениях периферических нервов конечностей: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2018. 147 с.

REFERENCES

1. Davydov AT, Tyukavin AI, Rezvantsev MV, et al. 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.). DOI: 10.17816/RCF12135-58
2. Kuffler DP. Coping with phantom limb pain. *Mol Neurobiol*. 2018;55(1):70–84. DOI: 10.1007/s12035-017-0718-9
3. Aternali A, Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research*. 2019;8:1167. DOI: 10.12688/f1000research.19355.1
4. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, et al. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e888. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000888
5. Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2020;15(10):e0240431. DOI: 10.1371/journal.pone.0240431
6. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1808–1817. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314595
7. McDonald CL, Westcott-McCoy S, Weaver MR, et al. Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation. *Prosthet Orthot Int*. 2021;45(2):105–114. DOI: 10.1177/0309364620972258
8. Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: theories and therapies. *The neurologist*. 2010;16(5):277–286. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181edf128
9. Kaur A, Guan Y. Phantom limb pain: A literature review. *Chin J Traumatol*. 2018;21(6):366–368. DOI: 10.1016/j.cjtee.2018.04.006
10. Danilov AB, Davydov OS. *Neiropaticheskaya bol'*. Moscow: Borges, 2007. 192 p. (In Russ.).
11. Osipova NA, Sobchenko LA. Postamputatsionnyi fantomnyi bolevoi sindrom: meditsinskie i sotsial'nye problemy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2011;(6):41–43. (In Russ.).
12. Modest JM, Raducha JE, Testa EJ, Ebersson CP. Management of post-amputation pain. *Rhode Island medical journal*. 2020;103(4):19–22.
13. Rasulić L, Ivanović S, Bascarević V, Simić V. Phantom pain and posttraumatic pain conditions. *Acta chirurgica iugoslavica*. 2004;51(4):71–80.
14. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV. Osnovnye napravleniya v optimizatsii lecheniya bolevykh sindromov u nevrologicheskikh bol'nykh: neyrofiziologicheskii analiz, topiko-nozologicheskaya interpretatsiya, algoritm formirovaniya bolezn'modifitsiruyushchey kompleksnoy terapii. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):15–23. (In Russ.).
15. Yam MF, Loh YC, Tan CS, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164–2187. DOI: 10.3390/ijms19082164
16. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2168–2176. DOI: 10.1172/JCI94003
17. Lee GI, Neumeister MW. Pain: pathways and physiology. *Clin Plast Surg*. 2020;47(2):173–180. DOI: 10.1016/j.cps.2019.11.001
18. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355–474. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00009-6
19. Park J, Chung ME. Botulinum toxin for central neuropathic pain. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):224. DOI: 10.3390/toxins10060224
20. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971–979. DOI: 10.1126/science.150.3699.971
21. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950;1(4667):1383–1392. DOI: 10.1136/bmj.1.4667.1383
22. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378–1382. DOI: 10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03497.x
23. Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs: the D.O. Hebb lecture. *Brain*. 1998;121(9):1603–1630. DOI: 10.1093/brain/121.9.1603
24. Anokhin PK. *Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem*. Moscow: Meditsina, 1975. 448 p. (In Russ.).
25. Orbeli LA. *Izbrannye trudy. Adaptatsionno-troficheskaya funktsiya nervnoi sistemy*. Moscow: Akademiya nauk SSSR, 1962. 608 p. (In Russ.).
26. Kryzhanovskii GN. Generatornye, determinantnye i sistemnye mekhanizmy rasstroistv tsentral'noi nervnoi sistemy. *Soviet Neurology and Psychiatry*. 1990;9(10):3–10. (In Russ.).

27. Ukhtomskii AA. *Sobranie sochinenii. T. 1*. Leningrad: LGU, 1950. 329 p. (In Russ.).
28. Georgii Nikolaevich Kryzhanovskii. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;(11):66–67. (In Russ.).
29. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143–151. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000055
30. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):1–11. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01302-4
31. Wang XQ, Mokhtari T, Zeng YX, et al. The distinct functions of dopaminergic receptors on pain modulation: A narrative review. *Neural Plast*. 2021;2021:6682275. DOI: 10.1155/2021/6682275
32. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. DOI: 10.3390/ijms18112483
33. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of descending dopaminergic pathways in pain modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(12):1176–1182. DOI: 10.2174/1570159X17666190430102531
34. Liu S, Tang Y, Shu H, et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway-produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*. 2019;160(2):334–344. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001414
35. Lançon K, Qu C, Navratilova E, et al. Decreased dopaminergic inhibition of pyramidal neurons in anterior cingulate cortex maintains chronic neuropathic pain. *Cell Rep*. 2021;37(9):109933. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109933
36. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain*. 1998;75(2-3):257–259. DOI: 10.1016/s0304-3959(98)00003-7
37. Mercado-Reyes J, Almanza A, Segura-Chama P, et al. D2-like receptor agonist synergizes the μ -opioid agonist spinal antinociception in nociceptive, inflammatory and neuropathic models of pain in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2019;853:56–64. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.020
38. Rodgers HM, Lim S-A, Yow J, et al. Dopamine D1 or D3 receptor modulators prevent morphine tolerance and reduce opioid withdrawal symptoms. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;194:172935. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.172935
39. Tobaldini G, Reis RA, Sardi NF, et al. Dopaminergic mechanisms in periaqueductal gray-mediated antinociception. *Behav Pharmacol*. 2018;29(2-3):225–233. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000346
40. Kim J-Y, Tillu DV, Quinn TL, et al. Spinal dopaminergic projections control the transition to pathological pain plasticity via a D1/D5-mediated mechanism. *J Neurosci*. 2015;35(16):6307–6317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3481-14.2015
41. Igon'kina SI, Grafova VN, Smirnova VS, et al. Eksperimental'noe issledovanie roli immunologicheskogo faktora v patogeneze nevropaticheskoi boli. *Russian Journal of Pain*. 2013;(1):10. (In Russ.).
42. Igon'kina SI, Kukushkin ML, Vetrileh LA, et al. Antitela k neiromediatoram antinotsitseptivnoi sistemy usilivayut i prolongiruyut nevropaticheskuyu bol'. *Russian Journal of Pain*. 2014;(1):15–16. (In Russ.).
43. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD006380.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD006380.pub3
44. Kremer M, Salvat E, Muller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183–206. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057
45. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treatment*. 2011;2011:864605. DOI: 10.1155/2011/864605
46. Andreeva GO. *Khronicheskii bolevoi sindrom pri zabolevaniyakh perifericheskoi nervnoi sistemy* [dissertation]. Saint Petersburg; 2015. 282 p. (In Russ.).
47. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, 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. DOI: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
48. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(5):481–486. DOI: 10.1053/rapm.2002.35169
49. Smith D, Ehde D, Hanley M, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645–654. DOI: 10.1682/jrrd.2005.05.0082
50. 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. DOI: 10.1016/s0304-3959(00)00385-7
51. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2008;109(2):289–296. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817f4523
52. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;106(4):1265–1273. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181685014
53. Neil MJE, Dale MC, Gillespie G. Successful use of Memantine in the treatment of severe phantom limb pain: case report and literature review. *Scott Med J*. 2010;55(2):58. DOI: 10.1258/rsmsmj.55.2.58b
54. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103(3):277–283. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00456-6
55. Wiech K, Kiefer R-T, Töpfer S, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(2):408–413. DOI: 10.1213/01.ANE.0000096002.53818.BD
56. Abraham RB, Marouani N, Weinbroum AA. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):268–274. DOI: 10.1245/aso.2003.08.007
57. Nikolajsen L, Hansen C, Nielsen J, et al. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69–77. DOI: 10.1016/0304-3959(96)03080-1
58. Elavarasi A, Goyal V. Botulinum toxin to treat phantom limb pain. *Toxicon*. 2021;195:17–19. DOI: 10.1016/j.toxicon.2021.02.010
59. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. Prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*. 2012;28(2):108–112. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182264fe9
60. Khanna A. *Anatomiya spinnomozgovykh nervov i dostupy k nim*. Saint Petersburg: Spetslit; 2020. 151 p. (In Russ.).
61. Zhurbin EA. *Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya pri travmaticheskikh povrezhdeniyakh perifericheskikh nervov konechnostei* [dissertation]. Saint Petersburg; 2018. 147 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Петр Андреевич Полежаев**, ординатор;
ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Сергей Витальевич Коломенцев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701

Алексей Иванович Гайворонский, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1886-5486; Scopus Author ID: 57198886709;
eLibrary SPIN: 7011-6279

Анна Владимировна Коломенцева, врач-невролог;
ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Николай Васильевич Цыган, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; Scopus Author ID: 37066611200;
eLibrary SPIN: 1006-2845

Игорь Вячеславович Литвиненко, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

AUTORS INFO

***Peter A. Polezhaev**, resident;
ORCID: 0009-0009-7771-2229; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Sergey V. Kolomentsev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701

Alexei I. Gaivoronsky, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-1886-5486; Scopus Author ID: 57198886709;
eLibrary SPIN: 7011-6279

Anna V. Kolomentseva, neurologist;
ORCID: 0009-0004-8741-3306; e-mail: antonova401@mail.ru

Nikolay V. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; Scopus Author ID: 37066611200;
eLibrary SPIN: 1006-2845

Igor V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author