

Обзоры литературы

Читать онлайн
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026И.Н. Самарцев¹, Ю.В. Денисова², С.А. Живолупов¹, С.Ш. Забиров², Р.З. Нажмуудинов², В.С. Богинский¹¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;² Центр медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия

Патофизиологическая основа и клиническая значимость нейропластических изменений спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома

РЕЗЮМЕ

Фантомный болевой синдром, возникающий у значительной части пациентов после ампутации конечности, представляет собой сложный по своей патофизиологической основе болевой феномен, существенно снижающий качество жизни пациентов. Накопленные в последнее время данные убедительно доказывают, что нейропластические изменения в спинном мозге являются критически важным ранним звеном в патогенезе развития данной патологии.

В настоящем обзоре дан анализ современных представлений о патофизиологической основе спинальной нейропластичности при фантомном болевом синдроме после травматической ампутации. Обсуждается вклад центральной сенситизации, структурной реорганизации и нейровоспаления в формирование специфических симптомов заболевания (спонтанной и стимулиндуцированной боли, соматотопической реорганизации и проч.). Особое внимание уделяется анализу клинической значимости обсуждаемых патофизиологических процессов: от объяснения эффективности существующих методов лечения до перспектив разработки новых таргетных стратегий, направленных на модуляцию спинальной нейропластичности для профилактики развития и терапии сформировавшегося фантомного болевого синдрома.

Ключевые слова: фантомный болевой синдром; спинальная нейропластичность; центральная сенситизация; нейровоспаление; деафферентация; гипервозбудимость; соматотопическая реорганизация.

Для цитирования: Самарцев И.Н., Денисова Ю.В., Живолупов С.А., Забиров С.Ш., Нажмуудинов Р.З., Богинский В.С. Патофизиологическая основа и клиническая значимость нейропластических изменений спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 111–118. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-210>

Участие авторов: И.Н. Самарцев, Ю.В. Денисова — разработка общей концепции, написание статьи; С.А. Живолупов, С.Ш. Забиров, Р.З. Нажмуудинов, В.С. Богинский — написание статьи. Все авторы — одобрили окончательный вариант статьи (для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.03.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Введение

Травматическая ампутация конечности — катастрофическое событие для человека, последствия которого выходят далеко за рамки нарушения анатомической целостности организма. Одним из наиболее инвалидизирующих осложнений при данной патологии является фантомный болевой синдром (ФБС) — персистирующее или рецидивирующее болевое ощущение, локализованное в отсутствующей (ампутированной) части тела. Распространённость ФБС достигает 60–80% в первые годы после ампутации, а у значительной части пациентов боль приобретает хронический, резистентный к терапии характер [1, 2]. Клиническая картина ФБС разнообразна: от жгучих, стреляющих, сдавливающих болей до ощущений неестественного положения конечности. Боль может быть спонтанной или провоцироваться различными факторами: эмоциональным стрессом, измене-

нием погоды, прикосновением к культе или другим участкам тела [3]. Исторически ФБС связывали преимущественно с периферическими факторами (невромы культы) или корковой реорганизацией, однако накопленные за последние десятилетия данные, полученные в экспериментальных моделях и клинических исследованиях, однозначно указывают на особую роль определённых структур центральной нервной системы как на генератор и поддерживающий фактор развития хронической фантомной боли [4].

Нейропластические изменения спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома: патофизиологическая основа и клиническая значимость

Ключевым понятием в понимании патогенеза ФБС стала нейропластичность — способность нервной системы изменять свою структуру и функцию

Igor N. Samartsev¹, Yulia V. Denisova², Sergey A. Zhivolupov¹, Sergey Sh. Zabiroy²,
Ramazan Z. Nazhmudinov², Valentin S. Boginsky¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation;

² Saints Luke's Clinical Hospital, Center for Medical Rehabilitation, Saint Petersburg, Russian Federation

Pathophysiological Basis and Clinical Significance of Neuroplastic Changes of the Spinal Cord in the Formation of Phantom Pain Syndrome

ABSTRACT

Phantom pain syndrome, which occurs in a significant proportion of patients after limb amputation, is a pathophysiologically complex pain phenomenon that significantly reduces the quality of life of patients. Recent data have convincingly proved that neuroplastic changes in the spinal cord are a critically important early link in the pathogenesis of this pathology.

This review presents an analysis of current understanding of the pathophysiological basis of spinal neuroplasticity in phantom pain syndrome after traumatic amputation. The contribution of central sensitization, structural reorganization and neuroinflammation to the formation of specific symptoms of the disease (spontaneous and stimulus-induced pain, somatotopic reorganization, etc.) is discussed. Special attention is paid to the analysis of the clinical significance of the discussed pathophysiological processes: from explaining the effectiveness of existing treatment methods to the prospects for the development of new targeted strategies aimed at modulating spinal neuroplasticity for the prevention of the development and therapy of the formed phantom pain syndrome.

Keywords: phantom pain syndrome; spinal neuroplasticity; central sensitization; neuroinflammation; deafferentation; hyperexcitability; somatotopic reorganization.

For citation: Samartsev I.N., Denisova Yu.V., Zhivolupov S.A., Zabiroy S.Sh., Nazhmudinov R.Z., Boginsky V.S. Pathophysiological Basis and Clinical Significance of Neuroplastic Changes of the Spinal Cord in the Formation of Phantom Pain Syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 111–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-210>

Contribution: I.N. Samartsev, Yu.V. Denisova—development of a general concept, writing an article; S.A. Zhivolupov, S.S. Zabiroy, R.Z. Nazhmudinov, V.S. Boginsky—writing an article. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Received: March 13, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

в ответ на внешние и внутренние стимулы, включая повреждение [5–6]. В этом свете сенсорные нейроны, локализованные в спинном мозге и являющиеся первым центральным «реле» для обработки ноцицептивной информации, играют фундаментальную роль в развитии ФБС.

Травматическая ампутация конечности вызывает мощную деафферентацию — резкое прекращение нормального потока сенсорных сигналов от утраченной конечности, что служит триггером формирования каскада нейропластических изменений в соответствующих сегментах спинного мозга, которые не просто являются реакцией на повреждение, но и формируют патологическую основу для возникновения и поддержания ФБС [7, 8]. Эти изменения часто предшествуют и способствуют развитию супраспинальных (стволовых, таламических, корковых) перестроек [9].

Деафферентация

Ампутация конечности приводит к резкому переключению всех типов сенсорных нервных волокон, идущих от периферических рецепторов к спинному мозгу — деафферентации [5], при этом на культе перерезанных нервов начинают формироваться хаотичные

разрастания аксонов и леммоцитов, так называемые невромы, которые становятся источником эктопической (спонтанной и стимулзависимой) импульсации за счёт повышенной экспрессии натриевых каналов (Nav1.3; Nav1.7; Nav1.8) и изменения функционирования других ионных транспортеров [10]. Вследствие активации ряда нейротрофических факторов, таких как фактор роста нерва (nerve growth factor, NGF) и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), в повреждённых нервных волокнах инициируется развитие локального воспаления с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Фактор роста нерва (NGF), продуцируемый иммунными клетками и леммоцитами в зоне повреждения, связывается с рецепторами TrkA на ноцицептивных афферентах и транспортируется ретроградно к телам нейронов в ганглиях задних корешков [11–13], которые становятся чувствительными к различным стимулам (механическим, химическим, термическим) и медиаторам воспаления [14]. Многочисленные исследования на моделях денервации или ампутации конечностей у животных (крыс, мышей) демонстрируют значительное снижение количества ГАМК-позитивных и глицинпозитивных интер-

нейронов в соответствующих деафферентированных сегментах спинного мозга уже в течение первых дней и недель после повреждения, что является мощным триггером для запуска программируемой клеточной смерти (апоптоза) спинальных чувствительных нейронов [15, 16].

Центральная сенситизация

Одним из наиболее значимых механизмов нейропластичности при ФБС является центральная сенситизация, представляющая собой стойкое повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе, приводящее к усилению болевых ощущений. Результатом центральной сенситизации служит aberrantное изменение обработки афферентных стимулов в нейронах задних рогов спинного мозга. Так, конвергентные нейроны (wide dynamic range, WDR) в пластине V и ноцицептивные нейроны в I/II пластинках приобретают способность активироваться стимулами низкой интенсивности, которые в норме безболезненны (аллодиния), при этом их ответ на надпороговые болевые стимулы становится более интенсивным и длительным (гипералгезия) [17, 18].

Предполагается, что в основе развития данных феноменов лежит механизм долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP), возникающий в ноцицептивных нейронах вследствие интенсивной сенсорной стимуляции, связанной с ампутацией и/или послеоперационной болью, а также из-за патологической афферентной импульсации от невром [19]. Следует отметить, что механизм долговременной потенциации (LTP) обеспечивает долговременное хранение следов патологической активности, связанной с первоначальной травмой, объясняя персистирование боли даже после заживления периферических тканей и потенциальной санации невром, формируя так называемую память о боли [19, 20]. Другим важным механизмом развития центральной сенситизации является ослабление тормозного контроля вследствие дисфункции тормозных интернейронов из-за дефицита котранспортёра KCC2. Снижении уровня KCC2 вызывает деполяризацию (возбуждение) выживших интернейронов, что приводит к критическому растормаживанию ноцицептивного трафика, формируя основу для формирования стимулонезависимой боли, гипералгезии и аллодинии в фантомной конечности. Этот процесс тесно интегрирован с активацией глии, структурной реорганизацией и изменениями нисходящего болевого контроля, образуя сложную самоусиливающуюся патологическую сеть.

Важным проявлением механизма функциональной реорганизации на уровне спинного мозга при ФБС является расширение рецептивных полей (соматотопическая реорганизация). Нейроны, которые в норме получали импульсы только от ампутированной конечности, начинают отвечать на стимуляцию соседних

интактных областей тела (например, туловища или культы выше уровня ампутации). Это означает, что стимуляция этих интактных областей теперь активирует спинальные нейроны, «представляющие» утраченную конечность, что может интерпретироваться нейронами центральной нервной системы как болевые ощущения, исходящие из фантома [21]. Экспериментально доказано значительное расширение рецептивных полей конвергентными нейронами в сегментах спинного мозга, соответствующих ампутированной конечности, уже в первые дни после ампутации [22]. Эти изменённые паттерны активности передаются в головной мозг и способствуют кортикальным перестройкам [23].

Структурная реорганизация

После ампутации конечности A β -волокна, которые в норме отвечают за передачу неболевой механорецептивной информации, начинают прорастать из пластин III–V ростодрорсально в пластину II (substantia gelatinosa) — область, где ноцицептивные C-волокна оканчиваются на интернейронах, отвечающих за модуляцию болевых ощущений [18, 24]. Избирательно расположенные во внутренней части пластинки II и во внешней части пластинки III интернейроны дорсального рога, отвечающие за обработку ноцицептивной информации, характеризуются экспрессией гамма-изоформы протеинкиназы C (PKC γ) (рис. 1) [25–27]. Они вносят важный вклад в повышенную болевую чувствительность, возникающую после травмы, так как получают прямой сенсорный вход по A β -волокну [25]. В норме эти волокна отвечают за проведение безвредных тактильных стимулов (прикосновение, вибрация). В свою очередь, они потенциально подвержены прямому ингибированию, опосредованному рецепторами глицина. Травма нерва приводит к феномену «растормаживания» — снижению эффективности тормозного контроля (в частности, глицинергического) [28, 29]. Этот процесс способствует формированию патологических синаптических связей (так называемая маладаптивная нейропластичность), вследствие которой стимуляция A β -волокон, например лёгкое прикосновение к коже в зоне культы или соседних областях, активирует сенсорные нейроны в пластине II, вызывая болевые ощущения (тактильная аллодиния) [30]. В целом наблюдается патологическая структурная реорганизация нейрональных ансамблей на уровне спинного мозга, отражающая процесс их адаптации к потере сенсорных сигналов на «входе», что в условиях патологической импульсации ведёт к закреплению феномена гипервозбудимости сенсорных нейронов [31]. Вследствие этого спинальные нейроны посылают усиленные и искажённые сигналы в супраспинальные центры (таламус, соматосенсорную кору), способствуя развитию и поддержанию корковой реорганизации и непосредственно формированию ощущения боли в ампутированной конечности.

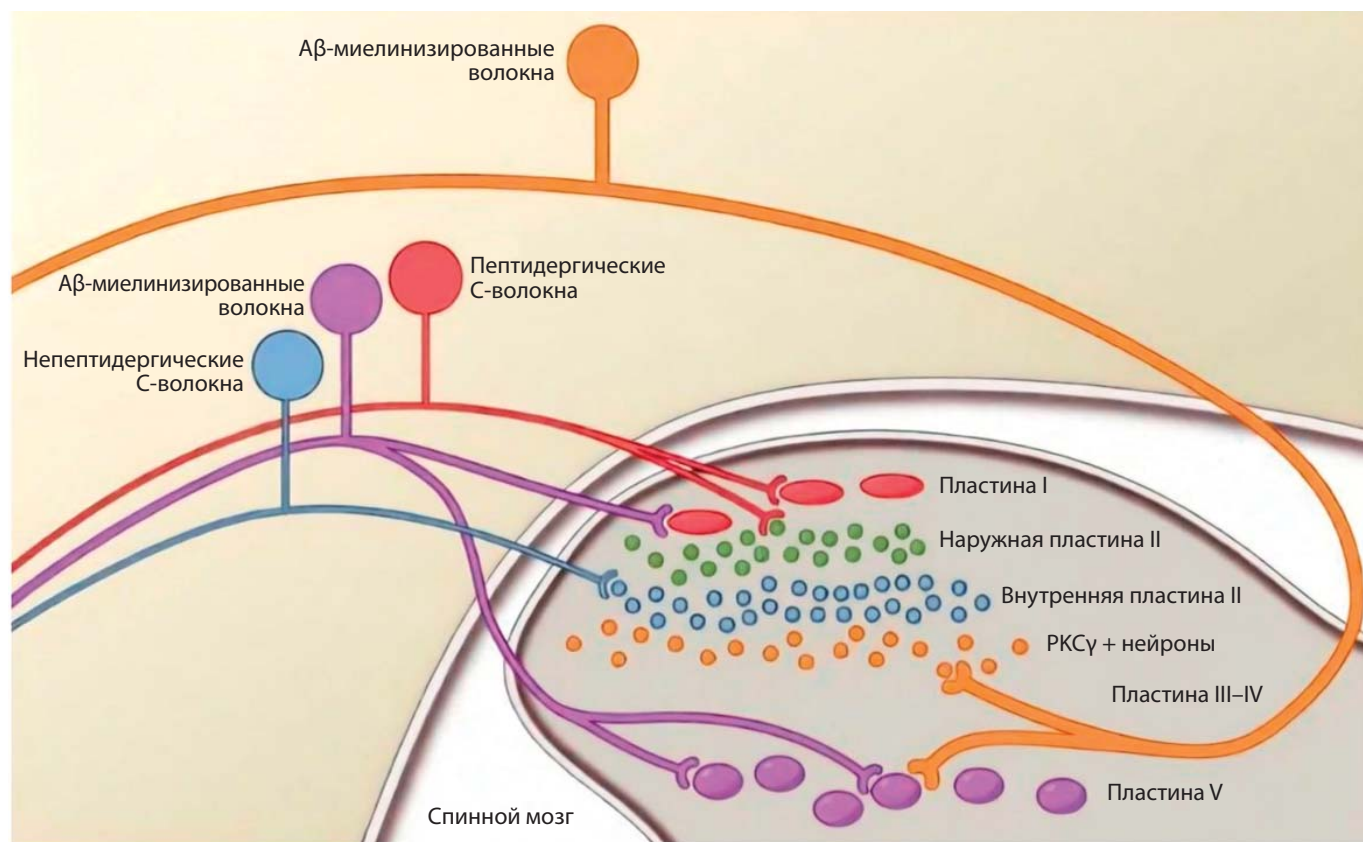


Рис. 1. Схема различных популяций первичных афферентных волокон, нацеленных в разные области дорсального рога спинного мозга, при этом информация от ноцицепторов С и Аδ сосредоточена в поверхностном дорсальном роге (пластинки I и II). Пептидергическая группа ноцицепторов, экспрессирующая TRPV1, нацелена на пластинки I и наружную пластинку II; непептидергическая группа, многие из которых экспрессируют GPCR Mrgpr, нацелена на внутреннюю пластинку II. Ноцицепторы Аδ нацелены как на пластину I, так и на V. На этом рисунке также представлена популяция интернейронов, экспрессирующих РКСу, которые участвуют в механической аллодинии, вызванной повреждением нерва, вследствие стимуляции афферентов большого диаметра [27].

Fig. 1. A diagram of different populations of primary afferent fibers targeted to different regions of the dorsal horn of the spinal cord, while information from nociceptors C and A is concentrated in the superficial dorsal horn (plates I and II). The peptidergic group of nociceptors expressing TRPV1 targets lamellae I and outer lamellae II; the non-peptidergic group, many of which express GPCR Mrgpr, targets inner lamellae II. The Aδ nociceptors target both plates I and V. This figure also shows a population of PKC δ -expressing interneurons that are involved in mechanical allodynia caused by nerve damage caused by stimulation of large diameter afferents (AB) [27].

В свою очередь, нарушение центрального нисходящего антиноцицептивного контроля усугубляет спинальную гиперактивность, создавая порочный круг [9].

Нейровоспаление

Анализ результатов ряда исследований последних десятилетий указывает на то, что вспомогательные клетки нервной системы, такие как моноциты, макрофаги, Т-клетки и глиальные клетки, играют важную роль в формировании хронической боли, в том числе при ФБС [32, 33]. Нарушение целостности периферических нервных волокон индуцирует высвобождение нейронами в соответствующих сегментах спинного мозга провоспалительных цитокинов, а также молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), что приводит к немедленной активации клеток микроглии [34, 35]. Последние запускают синтез BDNF, который связывается с рецептором TrkB (Tropomyosin

receptor kinase B) в нейронах пластинки I, модулируя экспрессию калий-хлорного котранспортёра KCC2, ослабляющего ГАМКергическое торможение в нейрональных сетях спинного мозга [36, 37], что обеспечивает персистенцию болевых ощущений.

Основу лечения ФБС с преимущественным влиянием на структуры спинного мозга составляет применение ряда фармакологических средств, блокады ганглия заднего корешка спинного мозга, методик нейромодуляции и зеркальной терапии.

Лечение фантомного болевого синдрома

Фармакологическое лечение фантомного болевого синдрома

Трициклические антидепрессанты, в частности amitриптилин, и селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин являются важными препаратами для лечения невропатического компонента ФБС. Их эффективность

основана на модуляции нисходящих тормозных путей и прямом воздействии на центральную сенситизацию в спинном и головном мозге [38]. Крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), напрямую сравнивающих amitriptyline и duloxetine именно при ФБС, недостаточно. Выбор антидепрессантов в качестве препаратов первой линии в лечении ФБС зачастую основан на профиле сопутствующих заболеваний, причём препараты нередко используются в комбинации с габапентиноидами и местными анестетиками. В единственном крупном исследовании по оценке эффективности 6-недельного курса amitriptyline в лечении ФБС у 39 пациентов со стажем заболевания 3 месяца и более препарат не продемонстрировал значимого положительного эффекта по сравнению с плацебо через 6 месяцев от момента начала лечения [39–41].

Габапентиноиды, при том что они являются препаратами первой линии для лечения многих форм невропатической боли, в терапии ФБС имеют достаточно скромную эффективность. Их основной механизм действия реализуется через связывание с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, расположенных на пресинаптических терминалах первичных афферентных волокон и спинальных нейронах, что приводит к ингибированию высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции P) и ослаблению центральной сенситизации [41]. В ряде РКИ было доказано умеренное, но значимое снижение интенсивности невропатической боли, а также ФБС на фоне применения габапентиноидов по сравнению с плацебо [39–41]. В то же самое время анализ результатов крупных систематических обзоров и метаанализов не выявил статистически значимого превосходства габапентина над плацебо в снижении интенсивности ФБС или улучшении функциональных исходов у данной категории больных [42, 43]. Вероятно, тормозной эффект габапентина, реализуемый на уровне спинного мозга, может быть недостаточен для коррекции глубоких корковых изменений и сложной перестройки нейрональных сетей, лежащих в основе ФБС. В отличие от duloxetine или amitriptyline, gabapentin слабо влияет на усиление нисходящих тормозных серотонин-, норадренергических путей, которые играют ключевую роль в модуляции боли и могут быть особенно важны в терапии ФБС. В этом свете gabapentin может рассматриваться в качестве элемента комбинированной терапии смешанных болевых синдромов, например ФБС и боли в культе с невропатическим компонентом, но не первой линией для мототерапии изолированного ФБС [40, 44, 45].

Применение антагонистов NMDA-рецепторов (кетамин, мепамин) основывается на концепции чрезмерной активации NMDA-рецепторов (особенно в спинном мозге и коре) при ФБС, что способствует развитию гипервозбудимости нейронов и формированию маладаптивной корковой реорганизации.

Низкодозные инфузии кетамина позволяют достичь лишь кратковременного (часы–дни) уменьшения интенсивности ФБС у части пациентов, а риск развития серьёзных побочных эффектов (психоделические явления, галлюцинации, артериальная гипертензия, уротоксичность) и отсутствие пероральных форм для хронического применения ограничивают использование препарата для рутинного назначения.

Эффективность применения мепамин изучалась в нескольких небольших РКИ и наблюдательных исследованиях, которые продемонстрировали противоречивые результаты — от умеренного кратковременного эффекта до полного отсутствия пользы при ФБС и невропатической боли в целом. В целом систематические обзоры не подтверждают эффективность мепамин при ФБС [38, 40, 44, 46].

Блокада ганглия заднего корешка спинного мозга

Блокада ганглия заднего корешка спинного мозга (dorsal root ganglion stimulation, DRG-блокада) с использованием местных анестетиков (часто в комбинации со стероидами) также зачастую назначается пациентам с ФБС. Методика не является стандартным, доказанным методом лечения данной патологии, потому её роль остаётся ограниченной и преимущественно диагностической. Крупных РКИ, оценивающих эффективность DRG-блокад при изолированном ФБС, до настоящего времени не проводилось, при этом большинство исследований и клинических отчётов рассматривают DRG-блокады как метод купирования невропатической боли в культе. Эффект данной процедуры непосредственно на фантомную боль оценивается крайне неубедительным. Любое уменьшение выраженности боли, если оно наблюдается, является кратковременным и, вероятно, связано исключительно с действием местного анестетика. Использование глюкокортикоидов в составе раствора для DRG-блокады значимо не улучшает эффективность процедуры. Кратковременное облегчение ФБС после блокады ганглия заднего корешка спинного мозга может использоваться как диагностический тест, указывающий на значимость периферической импульсации из культе/DRG в поддержании фантомной боли у конкретного пациента [38, 40, 47].

Нейромодуляция

Под нейромодуляцией понимают высокотехнологичный инвазивный метод лечения различных патологических состояний (в том числе хронической боли), направленный на обратимое изменение активности структур центральной или периферической нервной системы с помощью электрических импульсов или введения лекарств через имплантируемые устройства. Наиболее часто в терапии фармакологически рефрактерных болевых синдромов применяют эпидуральную стимуляцию спинного мозга, реализуемую посредством имплантации электродов в эпидуральное

пространство над задними столбами спинного мозга. Традиционная стимуляция спинного мозга (низкочастотная, тоническая) активирует Аβ-волокна задних столбов, что, согласно теории «воротного контроля боли», ингибирует ноцицептивный трафик на уровне спинного мозга. Более современные режимы стимуляции спинного мозга (высокочастотная HF-10 и burst-стимуляция) могут оказывать и прямое модулирующее действие на нейроны задних рогов, в частности, уменьшая явления центральной сенситизации [48], что, вероятно, связано с влиянием на концентрацию внутриклеточного глутамата.

Эффективность стимуляции спинного мозга была доказана при рефрактерной невропатической боли, в то же самое время крупных РКИ, анализирующих исходы стимуляции спинного мозга при изолированном ФБС, к настоящему времени недостаточно. Стимуляция спинного мозга демонстрирует стабильную и предсказуемую эффективность в уменьшении невропатической боли в культе, но лишь умеренное или незначительное уменьшение ФБС, поэтому стимуляция спинного мозга рассматривается как опция для пациентов с тяжёлой, рефрактерной к комплексной консервативной терапии фантомной болью [40, 49].

Другой методикой нейромодуляции, активно изучаемой в настоящее время в отношении лечения ФБС, является ритмическая периферическая магнитная стимуляция. Физиологические основы метода связаны с воздействием наведённого электрического тока, т.е. возникающего в результате электромагнитной индукции, на периферические нервы культы или спинальные корешки, активируя афферентные волокна (Аβ), умень-

шая центральную сенситизацию. В ряде исследований [50, 51] был продемонстрирован значительный эффект ритмической периферической магнитной стимуляции для уменьшения выраженности фантомной боли, который оказался сопоставимым или даже превосходил таковой, полученный при ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [52, 53].

Зеркальная терапия

Несмотря на то, что эффекты зеркальной терапии связывают преимущественно с корковой реорганизацией, модуляция проприоцептивного конфликта может влиять и на спинальную обработку сенсорных сигналов [38, 54, 55].

Заключение

Травматическая ампутация конечности запускает каскад сложных и стойких нейропластических изменений в спинном мозге, которые являются неотъемлемой и критически важной частью патогенеза развития ФБС. Патологическую основу для возникновения и поддержания спонтанной и стимулзависимой фантомной боли составляют явления центральной сенситизации, структурная перестройка нейрональных связей, а также нейровоспаление с активацией микроглии. Понимание этих спинальных механизмов имеет фундаментальное значение для практического ведения пациентов с данной патологией, позволяет обосновать применение существующих методов лечения и открывает перспективы для разработки принципиально новых целевых стратегий, направленных на подавление развития маладаптивной нейропластичности.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin JT. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(11):873–881. doi: 10.1038/nrn1991
2. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605. doi: 10.1155/2011/864605
3. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*. 2000;87(1):33–41. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00264-5
4. Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerves to injury. In: *Wall and melzack's textbook of pain*. 6th ed. 2023. P. 861–888.
5. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2016;18(1):20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162
6. Ortega-Márquez J, Garnier J, Mena L, et al. Clinical characteristics associated with the PLP-PLS index, a new potential metric to phenotype phantom limb pain. *Biomedicines*. 2024;12:2035. doi: 10.3390/biomedicines12092035
7. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Sci*. 2000;288(5472):1765–1769. doi: 10.1126/science.288.5472.1765
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
9. Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: implications for phantom limb pain. *Neuroimag*. 2020;218:116943. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116943
10. Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: *Wall and melzack's textbook of pain*. 5th ed. 2006. P. 905–927. doi: 10.1016/B0-443-07287-6/50063-1
11. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Ann Rev Neurosci*. 2006;29:507–538. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929
12. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):297–317. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004
13. Issa CJ, Svientek SR, Dehdashtian A, et al. Pathophysiological and neuroplastic changes in postamputation and neuropathic pain: review of the literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(9):e4549. doi: 10.1097/gox.0000000000004549
14. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci*. 2002;22(17):7746–1753. doi: 10.1523/jneurosci.22-17-07746.200
15. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):507–520. doi: 10.1038/nrn1701
16. Sparling T, Iyer L, Pasquina P, Petrus E. Cortical reorganization after limb loss: bridging the gap between basic science and clinical recovery. *J Neurosci*. 2024;44(1):e1051232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1051-23.2023
17. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030

18. Kinany N, Pirondini E, Micera S, van De Ville Dimitri. Spinal cord fMRI: a new window into the central nervous system. *Neurosci.* 2023;29(6):715–731. doi: 10.1177/10738584221101827
19. Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain.* 2007;3:9. doi: 10.1186/1744-8069-3-9
20. Krotov V, Kopach O. Targeting spinal dorsal horn sensitisation in chronic pain: mechanisms and translational strategies. *Neurosci Bull.* 2026 Jun 9. doi: 10.1007/s12264-026-01642-1
21. Wall JT, Xu J, Wang X. Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39(2-3):181–215. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00192-3
22. Lenz FA, Dostrovsky JO, Tasker RR, et al. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: somatosensory responses. 1988;59(2):299–316. doi: 10.1152/jn.1988.59.2.299
23. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 2002;1(3):182–189. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00074-1
24. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355(6355):75–78. doi: 10.1038/355075a0
25. Hughes DI, Scott DT, Todd AJ, Riddell JS. Lack of evidence for sprouting of a afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section. *J Neurosci.* 2003;23(29):9491–9499. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-29-09491.2003
26. Lu Ya, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J Neurosci.* 2005;25(15):3900–3907. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0102-05.2005
27. Braz J., Solorzano C., Wang X., Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: A contemporary view of the spinal cord circuits that generate. *Gate Control. Neuron.* 2014; 82(3): 522–536. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.018
28. Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS One.* 2007;2(11):e1116. doi: 10.1371/journal.pone.0001116
29. Martin WJ, Malmberg AB, Basbaum AI. PKC γ contributes to a subset of the NMDA-dependent spinal circuits that underlie injury-induced persistent pain. *J Neurosci.* 2001;21(14):5321–5327. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-14-05321.2001
30. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain.* 2014;155(2):210–216. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.010
31. Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):624–633. doi: 10.1016/j.bbi.2006.10.017
32. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533–548. doi: 10.1038/nrd4334
33. Fang XX, Zhai MN, Zhu M, et al. Inflammation in pathogenesis of chronic pain: foe and friend. *Mol Pain.* 2023;19:17448069231178176. doi: 10.1177/17448069231178176
34. Vaso A, Adahan HM, Gjika A, et al. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain.* 2014;155(7):1384–1391. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.018
35. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain.* 2013;154(Suppl 1):S10–S28. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022
36. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature.* 2005;438(7070):1017–1021. doi: 10.1038/nature04223
37. Liu Y, Zhou LJ, Wang J, et al. TNF-alpha differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci.* 2017;37(4):871–881. doi: 10.1523/jneurosci.2235-16.2016
38. Erlenweina J, Diersb M, Ernstc J, et al. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep.* 2021;6(1):e888. doi: 10.1097/PR9.0000000000000888
39. Robinson L, Czerniecki J, Ehde D, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehab.* 2004;85(1):1–6. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
40. Alviar MJ, Hale T, Dunga M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochr Datab Syst Rev.* 2016;10:cd006380. doi: 10.1002/14651858.cd006380.pub
41. Huang Yu, Chen SR, Pan HL. $\alpha 2\delta$ -1: linked NMDA and AMPA receptors in neuropathic pain and gabapentinoid action. *J Neurochem.* 2025;169(4):e70064. doi: 10.1111/jnc.70064
42. Cliff R, Kulkarni J. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. *J Pain Res.* 2017;10:1861–1870. doi: 10.2147/jpr.s124664
43. Ferraro F, Jacopetti M, Spallnoe V, et al. Diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain evidence and recommendations from the italian consensus conference on pain on neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehab Med.* 2016;52(6):855–866.
44. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, et al. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med.* 2014;15(2):292–305. doi: 10.1111/pme.12283
45. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
46. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, et al. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2010;11(11):1726–1742. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00981.x
47. Cohen SP, Bhaskar A, Bhatia A, et al. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a multispecialty, international working group. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;46(6):424–467. doi: 10.1136/rapm-2020-102243
48. Krames ES, Foreman R. Spinal cord stimulation modulates visceral nociception and hyperalgesia via the spinothalamic tracts and the postsynaptic dorsal column pathways: a literature review and hypothesis. *Neuromodulat.* 2007;10(3):224–237. doi: 10.1111/j.1525-1403.2007.00112.x
49. Deer TR, Lamer TJ, Pope JE, et al. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) safety guidelines for the reduction of severe neurological injury. *Neuromodulat.* 2017;20(1):15–30. doi: 10.1111/ner.12564
50. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Effects of conditioning peripheral repetitive magnetic stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *Neurol Res.* 2005;27(4):412–417. doi: 10.1179/016164105X17224
51. Akyuz G, Girayb E. Noninvasive neuromodulation techniques for the management of phantom limb pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Rehab Res.* 2019;42(1):1–10. doi: 10.1097/MRR.0000000000000317
52. Grigoreva OA, Samsonov TS, Dolgoarshinnaia A, et al. Peripheral magnetic stimulation of the upper-limb nerves: evoked sensations, phantom-pain relief, and cortical responses. *medRxiv.* 2025. doi: 10.64898/2025.12.05.25341696
53. Corbett M, South E, Harden M, et al. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2018;22(62):1–94. doi: 10.3310/hta22620
54. Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2206–2207.
55. Ajzajy RO, Alharbi SJ, Aldhubaiban AS, Albassam MA. The use of mirror therapy for phantom limb pain and function in amputees: evaluating efficacy and clinical outcomes. *Int J Innovat Res Eng Multidiscipl Phys Sci.* 2022;10(3). doi: 10.5281/zenodo.13335589

Сведения об авторах

Для корреспонденции: *Денисова Юлия Владимировна*, врач-невролог, врач-функциональной диагностики, Центр медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», 194044, Санкт-Петербург, Россия; velikiy_chelovek@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1673-4044>

Самарцев Игорь Николаевич, доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; alpinaigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Живолупов Сергей Анатольевич, доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; peroslava@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Забиров Сергей Шамилович, канд. мед. наук; заведующий центром медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; zabirus@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6348-0759>

Назмудинов Рамазан Загиргаджиевич, канд. мед. наук, заведующий отделением медицинской реабилитации взрослых с нарушением функции ПНС и КМС Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; nazhmudinov003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>

Богинский Валентин Сергеевич, курсант 2-го факультета ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России; bvs120203@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7781-7459>

Information about the authors

For correspondence: *Yulia V. Denisova*, neurologist, Functional Diagnostics Physician, St. Petersburg State Medical University St. Luke's Clinical Hospital, 194044, St. Petersburg, Russia; velikiy_chelovek@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1673-4044>

Igor N. Samartsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; alpinaigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Sergey A. Zhivolupov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; peroslava@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Sergey Sh. Zabirov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Medical Rehabilitation Center, St Luke Clinical Hospital; zabirus@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6348-0759>

Ramazan Z. Nazhmudinov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Adults with Impaired Function of the Central Nervous System and CMS, St Luke Clinical Hospital; nazhmudinov003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>

Valentin S. Boginsky, MD, cadet of the 2nd Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy; bvs120203@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7781-7459>