

Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С.

## Патогенетические механизмы фантомно-болевого синдрома

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В обзоре рассматриваются данные литературы об эпидемиологии фантомно-болевого синдрома (ФБС) излагаются результаты многочисленных клинических исследований свидетельствующих о недостаточной эффективности подавляющего большинства современных немедикаментозных и фармакологических методов лечения ФБС. Подробно представлены современные данные о патогенетических механизмах, лежащих в основе ФБС. По мнению большинства исследователей, ведущее значение в патогенезе ФБС имеет реорганизация соматосенсорной области коры больших полушарий мозга. Одновременно рассматриваются взгляды исследователей считающих, что основной причиной ФБС является усиление ноцицептивной и неноцицептивной афферентации в периферической нервной системе. В результате сопоставления этих противоречивых данных делается вывод о том, что в генезе ФБС играет роль как первичная, так и вторичная сенситизация. Ведущее значение имеет дисфункция центральной нервной системы. Подробно излагаются современные представления о механизмах, лежащих в основе высокой эффективности подавления ФБС при стимуляции моторной коры головного мозга.

**Ключевые слова:** фантомно-болевого синдром, ноцицептивная афферентация, реорганизация коры головного мозга, стимуляция моторной области коры головного мозга.

**Для цитирования:** Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 101-107.

Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L., Gurko N.C.

## Pathogenetic mechanisms of phantom-pain syndrome

«Scientific research Institute of General pathology and pathophysiology» Baltiyskaya St., 8, Moscow, 125315, Russia

This review considers the literature data on the epidemiology of phantom-pain syndrome (PPS) presents the results of numerous clinical studies demonstrating the lack of effectiveness of the vast majority of modern non-pharmacological and pharmacological methods of treatment of PPS. Detail presents data on the pathogenetic mechanisms underlying the PPS. According to most researchers, the major role in the pathogenesis of the PPS has the reorganization of the somatosensory area of the cerebral cortex of the brain. At the same time discusses the views of researchers who believe that the main reason PPS is to strengthen nociceptive and nonnociceptive afferentation in the peripheral nervous system. The comparison of these conflicting data it is concluded that in the genesis of the PPS plays the role of both primary and secondary sensitization. Leading important dysfunction of the central nervous system. Details the modern understanding of the mechanisms underlying the high efficiency of suppression of PPS during stimulation of motor cortex.

**Keywords:** phantom-pain syndrome, nociceptive afferentation, reorganization of the cerebral cortex, stimulation of the motor cortex of the brain

**For citation:** Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2015; 59(4): 101-107

**For correspondence:** Reshetnyak V.K., e-mail: VKR46@yandex.ru

Фантомно-болевого синдром (ФБС) занимает одно из ведущих мест среди нейрогенных болевых синдромов и является наиболее тяжелым осложнением ампутации конечностей. Фантомная боль — интенсивное, очень разнообразное болевое ощущение, по сути своей является патологической болью, утратившей свою сигнальную функцию и приобретшей характер длительной или постоянной болезни [1].

Распространенность ФБС достаточно велика. В связи с тенденцией увеличения техногенного трав-

матизма и заболеваний диабетом, в мире ежегодно производится около миллиона ампутаций конечностей. Только в США ежегодно производится 135 тысяч ампутаций. По данным американских [2] и английских [3] исследователей, частота возникновения фантомной боли у ампутантов достигает 80%. По данным других авторов, частота возникновения ФБС может достигать 85% [4].

Несмотря на большое количество исследований до настоящего времени остаются недостаточно понятны-

ми патогенетические механизмы ФБС [5]. Трудности понимания патогенетических механизмов ФБС обусловлены тем, что в его основе лежат множественные механизмы [6]. Предполагается, что этот синдром может быть результатом «врожденного ощущения» конечности, несмотря на её отсутствие [7, 8]. Другие авторы предполагают, что фантомно-болевым синдромом может возникать в результате наличия проприоцептивной памяти [9] или болевой памяти [10—12]. Некоторые исследователи считают, что болевой синдром возникает вследствие изменения афферентного потока после повреждения нервов ампутированной конечности [13—15]. Предполагается также, что в основе фантомно-болевого синдрома лежат нейропластические изменения, приводящие к длительной гиперактивации нейронов центральной нервной системы [16, 17].

В настоящее время начинает доминировать мнение, что ФБС прямо связан с дезадаптационной пластической реорганизацией коры больших полушарий [6, 18]. В частности, достаточно давно показано целым рядом исследований, что после ампутации верхней конечности отмечается уменьшение коркового представительства соответствующей конечности в первой соматосенсорной и моторной областях и увеличение соседних участков представительства рта и лица в этих областях коры [19—21]. О ведущем значении коры головного мозга в генезе ФБС свидетельствует ряд фактов. Например, ампутация конечности или соответствующее повреждение нерва ведет к изменению соматотопического представительства в первичной соматосенсорной коре (SI) [22—26]. Некоторые авторы даже считают, что интенсивность ФБС коррелирует со степенью функциональной реорганизации соматосенсорной коры [27].

Корковая реорганизация сопровождается усилением возбудимости кортикальных нейронов и снижением активности корковых тормозных ГАМКергических интернейронов [28—31]. В клинических исследованиях у пациентов с развившимся и неразвившимся после ампутации ФБС методом регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) было установлено, что у пациентов страдающих ФБС в полушарии контралатеральном ампутированной конечности, регистрируется увеличение амплитуды ранних компонентов ССВП, наличие гиперсинхронных постразрядов и пароксизмальной активности, проявляющейся в виде острых волн на кортикограмме, что свидетельствует о повышении возбудимости и реактивности структур соматосенсорной системы. У пациентов с неразвившимся болевым синдромом подобные изменения биоэлектрической активности не наблюдались [32].

Реорганизация сенсомоторной коры наблюдается также при повреждении спинного мозга [33] и при комплексном региональном болевом синдроме [34], что дает возможность предполагать общность механизмов лежащих в основе невропатической боли, ассоциирующейся с анатомическими и функциональными нарушениями соматосенсорной системы [35].

Кроме соматосенсорной и моторной коры пластические изменения после ампутации могут также происходить в задней париетальной области коры мозга, которая ответственна за восприятие схемы тела и боли [36—38]. В этой области коры отмечается абнормальное увеличение кровотока у людей с ампутированными конечностями [39]. Другими авторами также было показано, что в участках коркового представительства ампутированных конечностей отмечается усиление нейрональной активности, сопровождаемой увеличением фокальной гиперперфузией [40, 41].

У большинства пациентов фантомная боль имеет среднюю или очень сильную интенсивность. Тем не менее, очень немногие из пациентов используют медикаменты для лечения боли [42—43].

Это объясняется неэффективностью лечения ФБС как в конце прошлого века [44], так и до настоящего времени [42, 45]. Всего насчитывается около 70 медикаментозных и немедикаментозных методов лечения фантомной боли.

К немедикаментозным методам лечения можно отнести акупунктуру [46], чрезкожную электростимуляцию нервов [47, 48], стимуляцию спинного мозга [49], стимуляцию подкорковых структур мозга [50], транскраниальную магнитостимуляцию моторной области коры мозга [51]. Для лечения фантомно-болевого синдрома используется также метод импульсного радиочастотного воздействия на соответствующие дорзальные ганглии с целью их частичной деструкции [52] и даже такая, патофизиологически необоснованная, нейрохирургическая операция, как таламотомия [53]. В пилотном исследовании у двух пациентов положительный эффект был получен при использовании электроконвульсивной терапии [54].

Немедикаментозное лечение проводится также с использованием различных психофизиологических методов: биологической обратной связи, зеркальной терапии [55].

Применяется целый ряд фармакологических препаратов: морфин и мексилитин [56], габапентин [57], амитриптилин [58], кальцитонин [59], кетамин [17], мемантин [60] тиназидин [61], феназепам, сиднокарб [62] и другие современные фармакологические препараты. При проведении лечения ФБС для повышения его эффективности необходимо осуществлять дифференцированный подход и комплексную фармакотерапию [63].

Некоторые авторы считают, что недостаточная эффективность применяемых немедикаментозных и фармакологических методов лечения обусловлена тем, что не учитываются пластические изменения, лежащие в основе патогенетических механизмов ФБС [18].

Если дезадаптивная реорганизация ЦНС обуславливает возникновение ФБС, то эффективным методом лечения может быть устранение этой реорганизации [6]. Одним из таких методов является транскраниальная стимуляция постоянным током — возбуждающая (стимуляция анодом) и тормозящая (стимуляция катодом) спонтанную нейрональную активность. Такая стимуляция вызывает деполяризацию или гиперполяризацию нейронов. Этот метод воздействия основан на длительной потенциации или депрессии синаптической передачи влияющей на нейропластичность [64, 65]. В настоящее время продолжает увеличиваться объем данных свидетельствующих об эффективности анодальной стимуляции моторной коры для лечения различных хронических невропатических болевых синдромов [66], ассоциируемых с дезадаптивными пластическими изменениями в центральной и периферической нервной системе [67—70]. Регуляция возбудимости моторной коры анодальной стимуляцией может модулировать восприятие боли посредством непрямого действия на модулирующие боль структуры, такие как таламус [66, 71, 72]. Предполагается, что активация таламических ядер влияет на несколько структур связанных с восприятием боли, в частности, на переднюю цингулярную кору, периаквадуктальное серое вещество и спинной мозг. Эти структуры влияют на прохождение афферентного ноцицептивного потока и на аффективно-эмоциональное восприятие боли [35, 66, 72]. Кроме того, постоянная стимуляция моторной коры посредством вживленных электродов или периодическая транскраниальная стимуляция активирует эндогенную опиоидную систему, что также способствует достижению анальгетического эффекта [73, 74]. Помимо этого, стимуляция моторной коры приводит к восстановлению внутрикорковых тормозных процессов, которые нарушаются при ампутации [75, 76].

Нормализация тормозных процессов в самой моторной коре тоже может частично влиять на возникновение анальгетического эффекта при ее стимуляции [18]. Это предположение согласуется с данными о том, что ГАМКергические синаптические связи усиливают анальгетический эффект стимуляции моторной коры при невропатической боли [77]. Как известно ГАМКергические синаптические связи имеют большое значение в патогенезе различных болевых синдромов [78].

Недавно был проведен сравнительный анализ эффективности стимуляции зоны М1 моторной коры и париетальной коры при ФБС, при культевой боли, при неболевом фантоме и при фантомном ощущении телескопической конечности. Длительность стимуляции составляла несколько минут. Анодная стимуляция зоны М1 вызывала короткий анальгетический эффект (90 мин) только для фантомной боли. Катодная стимуляция париетальной коры давала короткий эффект только для исчезновения неболевого фантома. Культевая боль или ощущение телескопической конечности не исчезали как при стимуляции зоны М1, так и при стимуляции париетальной коры [18].

Тот факт, что стимуляция моторной коры подавляет фантомную боль, и не влияет на боль в культе, свидетельствует о различных механизмах этих двух видов боли. Предполагается, что анодная стимуляция деафферентированной моторной коры приводит к реактивации латентного представительства утраченной конечности и это способствует снижению фантомной боли [79]. Такое предположение согласуется с клиническими наблюдениями свидетельствующими, что увеличение способности двигать фантомной конечностью может снижать боль, а у ампутантов со сниженной способностью двигать фантомной конечностью боль сильнее [79,80]. Показано также, что иллюзорные движения парализованной конечностью способствуют восстановлению активности моторной коры [81].

Ряд авторов считает, что реактивация представительства утраченной конечности в моторной коре, т.е. восстановление рабочей схемы тела, приводит к подавлению фантомной боли [18,82]. Для этого используются такие методы лечения как тренировка двигательного образа (motor imagery training) и зеркальный ящик (mirror box therapy).

Тот факт, что катодная стимуляция париетальной коры вызывает подавление фантомного не болевого ощущения свидетельствует о том, что не болевое фантомное ощущение связано с подавлением дисфункциональной гиперактивности париетальной коры [83]. Таким образом, большое количество авторов придерживается мнения, что фантомная боль возникает в результате дизрегуляции активности в сенсомоторном матриксе и анодная стимуляция моторной коры снижает или подавляет фантомную боль за счет реактивации представительства утраченной конечности в этой области коры.

Однако существует и другое мнение. Ряд авторов, и в частности, М. Девор, считают, что ведущее значение в генерации ФБС имеет гиперактивность периферической нервной системы [84]. Тот факт, что надавливание на культю провоцирует ФБС (симптом Тинеля) и тот факт, что неврома генерирует спонтан-

ную активность, свидетельствует, что культя может служить источником возникновения боли. В частности, при микроэлектродной регистрации в невrome у ампутантов была зарегистрирована спонтанная повышенная биоэлектрическая активность [13].

В дальнейшем было установлено, что в болевой невrome отмечается увеличение количества изоформ натриевых каналов и повышенная активность протеинкиназы, что частично объясняет повышение активности нервных волокон т.е. их сенситизацию [85]. Однако ФБС часто отмечается и при инфильтрационной блокаде местными анестетиками спонтанной активности в невrome [19, 86]. Поэтому большинство исследователей отказались от гипотезы о том, что ФБС возникает в результате повышенной активности периферической нервной системы и в качестве основного патогенетического механизма ФБС рассматривают нейропластические корковые преобразования, возникающие в результате утраты афферентного входа от ампутированной конечности [6, 9, 87—90].

Однако вторичные источники повышенной нейрональной активности в периферической нервной системе, находящиеся вне культи конечности внимательно не анализировались. Вместе с тем в экспериментах на крысах, кроликах и кошках достаточно давно получены прямые электрофизиологические доказательства наличия спонтанной активности в дорзальных ганглиях спинного мозга [91—93]. Сравнительный анализ свидетельствует, что мощность спонтанной активности генерируемой в дорзальных ганглиях больше чем мощность спонтанных разрядов возникающих в невrome [94, 95]. Микроэлектродные исследования у ампутантов показали, что местная анестезия невromы в культе конечности подавляет сиптом Тинеля, но не подавляет импульсную активность в нерве [13]. Эта активность генерируется в дорзальных ганглиях спинного мозга, так как инфильтрация анестетиком невromы вызывает дистальный блок и не влияет на активность нейронов в вышележащих спинномозговых ганглиях [84]. Спинальная анестезия приводит к блокаде спонтанной активности, как в невrome, так и дорзальных ганглиях. Спинальный блок постоянно снижает и часто полностью подавляет как фантомную боль, так и не болевое ощущение утраченной нижней конечности. Эффект отмечается в течение нескольких часов как у пациентов с недавно, так и давно ампутированными нижними конечностями. Эффект не зависел также от наличия или отсутствия феномена телескопа. Эти данные свидетельствуют о том, что активность, генерируемая в периферической нервной системе, является важнейшим элементом для формирования ощущений, несмотря на то, что осознанное восприятие боли, несомненно, является функцией ЦНС.

Из всех вышеперечисленных результатов исследований становится очевидным, что ФБС является сложным гетерогенным хроническим болевым синдромом и его патогенетические механизмы включают в себя патологические изменения, как в периферической, так и центральной нервной системе. Можно полагать, что в основе ФБС лежит как первичная, так и вторичная сенситизация и доминирующее значение имеет дисфункция ЦНС. Необходимы дальнейшие исследования для более четкого понимания патогенеза ФБС, что необходимо для разработки эффективных методов его лечения.

## References

1. Kukushkin M.L., Reshetniak V.K. Chronic pain syndrome or pain as an independent form of the disease. *Patogenes.* 2003; 1: 34 — 42. (in Russian)
2. Ephraim P., Wegener S., MacKenzie E. et al. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: Results of a national survey. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005; 86: 1910-9.
3. Houghton A.D., Nicholls G., Houghton A.L. et al. Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Ann. R. Coll. Surg Engl.* 1994; 76: 22 — 5.
4. Sherman R.A., Sherman C.J. Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of a trial survey. *Am. J. Phys. Med.* 1983; 62: 227 — 238.
5. Griffin S.C., Tsao J.W. A mechanism-based classification of phantom limb pain. *Pain.* 2014; 155: 2236 — 42.
6. Flor H., Nicolajsen L., Jensen S.T. Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 873 — 81.
7. Melsack R., Israel R., Lacroix R., Schultz G. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain.* 1997; 120: 1603 — 20.
8. Brugger P., Kollias S.S., Muri R.M. Beyond re-membering: Phantom sensations of congenitally absent limbs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 97: 6167 — 72.
9. Anderson-Barnes V.C., McAuliffe C., Swandberg K.M., Tsao J.W. Phantom limb pain — phenomenon of proprioceptive memory? *Med. Hypotheses.* 2009; 73: 555 — 8.
10. Kats J., Melzack R. Pain «memories» in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain.* 1990; 43: 319 — 36.
11. Ovechkin A.M., Kukushkin M.L., Gnezdilov A.V., Reshetniak V.K. Adequacy periamputating analgesia as a deterrent to the inclusion of a pain memory in the genesis of phantom-pain syndrome. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1995; 2: 56-9. (in Russian)
12. Ovechkin A.M., Reshetniak V.K. The use of continuous epidural analgesia for the prevention of surgical stress response and postoperative pain syndromes. *Rossiyskiy zhurnal boli.* 2003; 1: 61 — 5. (in Russian)
13. Nystrom B., Hagbarth K.E. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci. Lett.* 1981; 27: 211 — 6.
14. Kryzhanovsky G.N., Reshetniak V.K., Kukushkin M.L., Horizontova M.P., Smirnova V.S. Pain syndrome in rats after injury to the sciatic nerve. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 1991; 6: 8 - 10. (in Russian)

15. Kryzhanovsky G.N., Reshetniak V.K., Kukushkin M.L., Smirnova V.S., Zinkevich V.A. The electrical activity in the dorsal horns of the spinal cord and the somatosensory cortex in rats with developed and undeveloped pain after transection of the sciatic nerve. *Bulleten experimentalnoy biologii i meditsiny*. 1993; 115(5): 461 — 3. (in Russian)
16. Kryzhanovsky, G.N., Reshetniak, V.K., Kukushkin M.L., Igonkina S.I., Grafova V.N., Smirnova V.S. Pathological integration in the system of pain sensitivity in the central pain syndrome. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2004; 4: 10 — 5. (in Russian)
17. Eichenberger U., Neff F., Sveticic G., Curatolo M. Chronic phantom limb pain: The effects of calcitonin, ketamin, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 1265 — 73.
18. Bolognini N., Olgiati E., Maravita A., Ferraro F., Fregni F. Motor and parietal cortex stimulation for phantom limb pain and sensations. *Pain*. 2013; 154: 1274 — 80.
19. Birbaumer N., Lutzenberger W., Montoya P., Flor H. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J. Neurosci.* 1997; 17: 5503 — 8.
20. Flor H., Elbert T., Knecht S., Taub E. Phantom-limb pain as perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995; 375: 482 — 4.
21. Lotze M., Flor H., Birbaumer N. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*. 2001; 124: 2268 — 77.
22. Devor M., Wall P.D. Reorganisation of the spinal cord sensory map after peripheral nerve injury. *Nature*. 1978; 276: 76.
23. Florence S.L., Hackett T.A., Strata F. Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation. *J. Neurophysiol.* 2000; 83: 3154 — 9.
24. Florence S.L., Kaas J.H. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J. Neurosci.* 1995; 15: 8083 — 95.
25. Jones E.G. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primary somatosensory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000; 23: 1 — 37.
26. Yang T.T., Gallen C.C., Bloom F.E. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*. 1994; 5: 701 — 4.
27. Flor H., Elbert T., Larbig W., Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*. 1995; 375: 482 — 4.
28. Chen R., Corwell B., Hallett M., Cohen L.G. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J. Neurosci.* 1998; 18: 3442 — 50.
29. Cohen L.G., Bandinelli, Findley T.W., Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man: a study with focal magnetic stimulation. *Brain*. 1991; 114: 615 — 27.
30. Ridding M.C., Rothwell J.C. Reorganization in human motor cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73: 218 — 22.
31. Karl A., Birbaumer N., Cohen L.G., Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J. Neurosci.* 2001; 21: 3609 — 18.
32. Reshetniak V.K., Kukushkin M.L., Ovechkin A.M., Smirnova V.S., Gnezdilov A.V. Peculiarities of changes of somatosensory evoked potentials in patients with amputated limbs in the presence or absence of phantom-pain syndrome. *Anesthesiologiya i reanimatologiya*. 1996; 4: 4 — 7. (in Russian)
33. Wrigley P.J., Press S.R., Gustin S.M., Siddall P.J. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain*. 2009; 141: 52 — 9.
34. Maihofner C., Baron R., DeCol R., Schattschneider J. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*. 2007; 130: 2671 — 87.
35. Reshetniak V.K., Kukushkin M.L., Gurko N.S. The importance of cortical-subcortical structures of the brain in the perception of acute and chronic pain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2014; 4: 96-110. (in Russian)
36. Melzack R.,Coderre T.J., Kats J., Vaccarino A.L. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 933: 157 — 74.
37. Moisser X., Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage*. 2007; 37:S80-88.
38. Porro C.A., Martinig M., Fadiga L. Parietal cortex involvement in the localization of tactile and noxious mechanical stimuli: a transcranial magnetic stimulation study. *Behav. Brain. Res.* 2007; 178: 183 — 9.
39. Kew J.J., Ridding M.C., Brooks D.J. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol.* 1994; 72: 2517 — 24.
40. Hung G.U., Tan T.S., Kao C.H., Wang S.J. Focal cerebral hyper-perfusion in phantom limbs: assessed by Tc-99 HMPAO SPECT. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2000; 16: 429 — 31.
41. Nandy D., Yianni J., Aziz T.Z. Phantom limb pain relieved with different modalities of central nervous system stimulation: a clinical and functional imaging case report of two patients. *Neuromodulation*. 2004; 7: 176 — 83.
42. Kooijman C.M., Dijkstra P.U., Jan H.B. et al. Phantom pain and phantom sensation in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*. 2000; 87: 33-41.
43. Machin P., Williams A.C. Stiff upper lip: coping strategies of world war II veterans with phantom limb pain. *Clin. J. Pain*. 1998; 14: 290-4.
44. Sherman R.A., Sherman C.J. A comparison of phantom sensation among amputees whose amputations were of civilian and military origins. *Pain*. 1985; 21: 91-7.
45. Manchicanti L., Singh V. Managing phantom pain. *Pain Physician*. 2004; 7: 365 — 75.
46. Flor H. Phantom-limb pain: Characteristics, causes, and treatment. *Lancet. Neurol.* 2002; 1: 182 — 9.
47. Kats J., Melzack R. Auricular transcutaneous electrical stimulation (TENS) reduced phantom limb pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1991; 6: 73 — 83.
48. Gnezdilov A.V., Surovegin A.V., Plaksin S.E., Ovechkin A.M., Ivanov A.M., Sultimov S.A. Study of the efficacy of percutaneous electroanalgesia when phantom pain syndrome. *Anesthesiologiya i reanimatologiya*. 1995; 2: 97 — 102.
49. Krainick J.U., Thoden U., Riechert T. Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation. Long-term follow-up study over 5 years. *J. Neurosurg.* 1980; 52: 346 — 50.
50. Bittar R.G., Otero S., Carter H., Aziz T.S. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *J. Clin. Neurosci.* 2005; 12: 399 — 404.
51. Ahmed M.A., Mohamed S.A., Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol. Res.* 2011; 33: 953 — 8.

52. Sluijter M., Cosman E., Ritman I., van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion — a preliminary report. *Pain Clin.* 1998; 11: 109 — 17.
53. Baron R., Wasner G., Lindner G. Optimal treatment of phantom limb pain in the elderly. *Drugs Aging.* 1998; 12: 361-76.
54. Rasmussen K.G., Rummans T.A. Electroconvulsive therapy for phantom limb pain. *Pain.* 2000; 85: 297-9.
55. Mercier C., Sirigu A. Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2009; 23: 587 — 94.
56. Wu C.L., Agarwal S., Raja S.N. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2008; 109: 289 — 96.
57. Bone M., Critchley p., Buggy D.J. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002; 27: 481 — 6.
58. Robinson L.R., Czerniecki J.M., Jensen M.P. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: Results of randomized controlled studi. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85: 1- 6.
59. Jaeger H., Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: A double-blind study. *Pain.* 1992; 48: 21 — 7.
60. Nicolajsen L., Cottrup H., Jensen T.S. Memantine (a N-methyl — D — aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: A randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth. Analg.* 2009; 91: 960 — 6.
61. Vorobeichik J.M., Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K., Ovechkin A.M., Gnezdilov A.V. Treatment of phantom-pain syndrome tinazidine. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 1997; 97: (3): 36 — 9. (in Russian)
62. Danilova E.I., Grafova V.N., Reshetnyak V.K. Effects of phenazepam and sydnocarb at phantom-pain syndrome. *Experimentalnaya i klinicheskaya. farmakologiya.* 1994; 1: 11 — 3. (in Russian)
63. Kukushkin M.L., Ivanova L.G., Ovechkin A.M., Gnezdilov A.V., Reshetniak V.K. Differentiated integrated pharmacotherapy phantom-pain syndrome after amputation. *Anesthesiologiya i reanimatologiya.* 1996; 4: 39 — 42. (in Russian)
64. Nitsche M.A., Fricke K., Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J. Physiol.* 2003; 553: 293 — 301.
65. Stagg C.J., Best J.C., Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J. Neurosci.* 2009; 29: 5202 — 6.
66. Fregni F., Freedman S., Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 188 — 91.
67. Henry D.E., Chiodo A.E., Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *Pm.R.* 2011; 3: 1116 — 25.
68. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain.* 2009; 10: 895 — 926.
69. Nardone R., Holler Y., Brigo F., Trinka E. Functional brain reorganization after spinal cord injury: systematic review of animal and human studies. *Brain Res.* 2013; 1504: 58 — 73.
70. Zhuo M. Central plasticity in pathological pain. *No-vartis Found Symp.* 2004; 261: 132 — 45.
71. Antal A., Paulus W. Effects of transcranial theta burst stimulation on acute pain perception. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2010; 28: 477 — 84.
72. Lang N., Siebner H.R., Ward N.S., Frackowiak R.S. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur.J. Neurosci.* 2005; 22: 495 — 504.
73. De Andrade D.C., Mhalla A., Adam F., Bouhassira D. Neuropharmacological basis of TMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain.* 2011; 152: 320 -6.
74. Maarrawi J., Peyron R., Garsia-Larrea L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology.* 2007; 69: 827 — 34.
75. Mercier C., Leonard G. Interactions between pain and motor cortex: insights from research on phantom limb pain and complex regional pain syndrome. *Physiother. Can.* 2011; 63: 305 — 14.
76. Antal A., Terney D., Kuhn S., Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates pain and reduces short intracortical inhibition. *J. pain Symptom Vanage.* 2010; 39: 890 — 903.
77. Lefaucher J.P., Drouot X., Nguyen J.P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2006; 67: 1568 -74.
78. Kukushkin M. L., Igonkina S. I. Importance of GABA in the pathogenesis of pain syndromes. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2014; 1: 68-78. (in Russian)
79. Reilly K.T., Sirigu A. The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist.* 2008; 14: 195 — 202.
80. Cagne M., Reilly K.T., Hety S., Mercier C. Motor control over the phantom limb in above-elbow amputees and its relationship with phantom limb pain. *Neuroscience.* 2009; 162: 78 — 86.
81. Giroux P., Sirigu A. Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *Neuroimage.* 2003; 20: 107 — 11.
82. Moseley G.L., Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012; 26: 646 — 52.
83. Flor H., Muhlcnickel W., Taub E. A neural substrate for nonpainful phantom limb phenomena. *Neuroreport.* 2000; 11: 1407 — 11.
84. Vaso A., Adahan H-M., Devor M. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain.* 2014; 155: 1384 — 91.
85. Black J.A., Nikolajsen L., Jensen T.S., Waxman S.G. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.* 2008; 64: 644 — 53.
86. Halbert J., Crotty M., Cameron I.D. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin. J. Pain.* 2002; 18: 84 — 92.
87. Harris A.J. Cortical origin of pathological pain. *Lancet.* 1999; 354: 1464 — 6.
88. Knotkova H., Cruciani R.A., Tronier V.M., Rascche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J. Pain Res.* 2012; 5: 39 -49.
89. Melzack R. Phantom limbs, the self and the brain. *Can. Psychol.* 1998; 30: 1 — 16.

90. Moseley G.L., Gallace A., Spence C. Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain*. 2008; 138: 7 — 10.

91. Kajander K.C., Wakisaka S., Bennett G.J. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci. Lett*. 1992; 138: 225 -228.

92. Kirk E Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cat and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. *J. Comp. Neurol*. 1974; 2: 165 — 76.

93. Wall P.D., Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain*. 1983; 17: 321 -39.

94. Babbedge R.C., Soper A.J., Cambell E.A., Urban L. In vitro characterization of peripheral afferent pathway of the rat after chronic sciatic nerve section. *J. Neurophysiol*. 1996; 76: 3169 — 77.

95. Liu C.N., Wall P.D., Ben-Dor E., Devor M. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain*. 2000; 85: 503 — 21.

Поступила 02.11.15

#### Сведения об авторах:

Кукушкин Михаил Львович, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. клинической патофизиологии боли ФГБНУ НИИ ОПП, e-mail:

Гурко Наталья Сергеевна, канд. биол. наук, редактор I категории редакционно-издательской группы научно-организационного отдела ФГБНУ НИИ ОПП, e-mail ngourko@mail.ru