

Использование спинальной нейростимуляции в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей

© А.В. Ашурков¹, Е.А. Левин¹, В.И. Муртазин¹, Р.С. Киселев¹, К.Ю. Орлов¹, А.Л. Кривошапкин², В.А. Шабалов²

¹ ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² Европейский медицинский центр, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 6 апреля 2017 г. Принята к печати 23 апреля 2017 г.

Для корреспонденции: Андрей Владимирович Ашурков, a_ashurkov@meshalkin.ru

В статье анализируются данные о лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей методом спинальной нейростимуляции. Рассматриваются ближние и отдаленные исходы при лечении критической ишемии нижних конечностей с помощью консервативной терапии, реконструктивной хирургии, непрямой реваскуляризации и нейростимуляции. Особое внимание уделено работам, свидетельствующим не только о паллиативном эффекте (снижение болевого синдрома), но и клинически значимых изменениях показателей кровоснабжения мышц нижних конечностей. Описано возникновение «порочного круга» критической ишемии нижних конечностей: болевой синдром – снижение подвижности и изменение предпочитаемого положения конечности – уменьшение кровотока – рост ишемических явлений – усиление болевого синдрома. На основании международных исследований продемонстрировано, что клинические эффекты спинальной нейростимуляции при критической ишемии нижних конечностей связаны как со снижением болевого синдрома, разрывающим этот порочный круг, так и вазодилатационным воздействием стимуляции. Подробно анализируются возможные биологические механизмы этих воздействий. Рассмотрены разные мнения о целесообразности применения спинальной нейростимуляции у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, в том числе относящиеся к экономической эффективности метода, констатирована недостаточная изученность этих вопросов. Показана высокая актуальность проблемы критической ишемии нижних конечностей и необходимость развития методик лечения этого заболевания.

Ключевые слова критическая ишемия нижних конечностей; ишемическая боль; перемежающаяся хромота; спинальная нейростимуляция; выживаемость без ампутаций; снижение боли; качество жизни

Как цитировать: Ашурков А.В., Левин Е.А., Муртазин В.И., Киселев Р.С., Орлов К.Ю., Кривошапкин А.Л., Шабалов В.А. Использование спинальной нейростимуляции в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(2):29-42. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-29-42>

Введение

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) — это синдром декомпенсации хронической артериальной недостаточности, возникший вследствие заболеваний артерий нижних конечностей [1]. Основными клиническими признаками КИНК являются боль в покое, не купируемая наркотическими анальгетиками, и (или) язвенно-некротический процесс стопы. При этом, как правило, лодыжечное артериальное давление составляет 50–70 мм рт. ст. (или лопаточно-плечевой индекс меньше 0,4), паль-

цевое артериальное давление — 30–50 мм рт. ст. и транскутанное напряжение кислорода — 30–50 мм рт. ст. [1]. Такое состояние соответствует III–IV стадиям заболевания периферических артерий по классификациям А.В. Покровского и Р. Фонтейна [1]. Термин «критическая ишемия» используется в случае, если эти симптомы имеются более двух недель. Распространенность заболевания в США и странах Западной Европы составляет от 50 до 100 случаев на 100 тыс. человек в год [2], достоверные данные для России не представлены.



Критическая ишемия нижних конечностей является тяжелым инвалидирующим заболеванием. Ухудшение качества жизни пациентов происходит не только из-за боли и язв, но и вследствие ограничения подвижности: как правило, боль в ногах появляется или резко усиливается при ходьбе даже на небольшие расстояния (от нескольких шагов до первых сотен метров). Болевой синдром при КИНК формирует порочный круг: боль ограничивает движения пациента, что приводит к ухудшению венозного оттока, в результате чего возникают отеки и еще больше ухудшают кровоснабжение тканей конечности. Вследствие этого ослабление боли при КИНК является не только паллиативной мерой, приводящей к субъективному улучшению состояния пациента, но и может иметь объективные терапевтические последствия.

При естественном течении и консервативной терапии КИНК прогноз неблагоприятен. По данным исследований последних 20 лет, уровень смертности на протяжении 12 мес. после постановки диагноза составлял в таком случае от 8 до 33%; от 16 до 34% пациентов перенесли ампутацию конечности [3]. Дальнейший прогноз после ампутации также негативный. Тяжелые осложнения, такие как инсульт, инфаркт миокарда, инфекция, развиваются после этой процедуры у 20–37% пациентов [1], что приводит к тому, что госпитальная летальность после ампутации достигает 8,5% [4]. Риск смерти в течение двух лет после постановки диагноза КИНК у пациентов, подвергшихся большой ампутации, в 1,8 раза выше, чем среди больных, которым удалось сохранить конечность [5]. К концу второго года после ампутации умирает от 34 до 50% пациентов [6, 7].

Таким образом, разработка и совершенствование методов лечения критической ишемии нижних конечностей представляется крайне актуальной задачей, решение которой позволит как сохранить жизнь пациентов, так и предотвратить их инвалидизацию и снижение качества жизни.

Консервативная терапия, реконструктивная хирургия, нейростимуляция и непрямая ревааскуляризация в лечении критической ишемии нижних конечностей

При лечении КИНК основными ближайшими целями являются устранение или снижение ишемических болей, заживление язв, увеличение физической активности пациента и улучшение качества его жизни, а основной долгосрочной целью считается выживаемость без

ампутаций. Для достижения этих целей используются три основных подхода — консервативный, реконструктивный и нейростимуляционный, из которых наиболее широко применяются первые два. Кроме того, в последнее десятилетие получают применение методы так называемой непрямой ревааскуляризации, суть которых состоит в стимулирующих ангиогенез воздействиях на пораженную часть конечности.

Консервативный подход к терапии КИНК состоит в комбинации анальгетических, противотромботических (аспирин и кумарины) и гемореологических (пентоксифиллин, буфломедил, кетансерин) препаратов и по показаниям антибиотиков, а также лечения язв (если они есть). Однако, несмотря на то что эффективность медикаментозной терапии КИНК за последнее время увеличилась [8], при этом подходе заболевание продолжает прогрессировать и прогноз относительно сохранности конечности является неблагоприятным [9]. В связи с этим пациентам по возможности выполняются реконструктивные и эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей. Эти подходы, относящиеся к методам прямой ревааскуляризации, можно назвать «золотым стандартом» в лечении критической ишемии нижних конечностей.

Задачей прямой ревааскуляризации является улучшение магистрального кровотока в пораженной конечности. Для этой цели используются хирургические (шунтирование и протезирование, эндартерэктомия, артериализация венозного русла), и эндоваскулярные (баллонная дилатация, стентирование) операции на подвздошных, бедренных, подколенных и тибиальных артериях [8]. До недавнего времени наиболее часто применялись операции шунтирования, то есть восстановления кровотока с помощью наложения обходного анастомоза, в качестве шунта при этом используются как ксено-, так и аутоотрансплантаты. При атеросклеротических поражениях артерий также широко применяется эндартерэктомия. Артериализация венозного русла является редко используемым методом и заключается в подключении одной из вен к сохранной артерии с возникновением обратного кровотока в соответствующей капиллярной системе. Однако этот метод применим только при поражении дистальных отделов конечностей, а кроме того приводит к достаточно большому числу осложнений [10]. За последнее десятилетие благодаря развитию технологий эндоваскулярных вмешательств для лечения пациентов с КИНК стали чаще применяться методы баллонной дилатации

и стентирования окклюзированных сосудов, но при некоторых локализациях сосудистых патологий шунтирование остается «золотым стандартом» [11].

К сожалению, пациенты с КИНК зачастую имеют сопутствующие патологии (сахарный диабет, тяжелое повреждение почек, хроническую сердечную недостаточность), затрудняющие возможность хирургического и эндоваскулярного лечения. Кроме того, реваскуляризирующая операция при КИНК, как правило, мало влияет на патогенез и этиологию процессов, приведших к поражению сосудов. В связи с этим повторные операции в течение трех лет выполняются примерно у 35% пациентов из прошедших эндоваскулярную реваскуляризацию и 25% из подвергавшихся шунтированию [12]. Пациенты с сопутствующими КИНК патологиями наиболее подвержены повторной окклюзии кровеносных сосудов после реваскуляризации. Так, после баллонной ангиопластики со стентированием артерий нижних конечностей в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа рестенозы развивались в течение 6–12 мес. в 38% случаев, тогда как в группе без диабета частота рестенозов составляла 12% [13]. При этом повторная реваскуляризация возможна не всегда. В результате до 50% пациентов с КИНК не подходят для реконструктивных и эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей, и именно пациенты этой группы рассматриваются как основные кандидаты для установки системы спинальной нейростимуляции.

Методика спинальной нейростимуляции (англ. spinal cord stimulation, SCS) впервые предложена для анальгезии при нейропатических болях [14] и позднее [15] адаптирована для применения при боли, вызываемой хронической ишемией нижних конечностей. Оперативное вмешательство заключается в имплантации одного или нескольких электродов в заднее эпидуральное пространство позвоночного канала над дорсальной поверхностью поясничного утолщения. В асептических условиях пациентам под рентгенологическим динамическим контролем и предварительной местной анестезией кожи и подкожной клетчатки проводится чрескожная пункция иглой Туохи эпидурального пространства на уровне L3 – L4 и затем по эпидуральному пространству электрод(-ы) постепенно продвигаются вверх до требуемого уровня. При КИНК это уровень от Th10 до L1 позвонков, подтвержденный рентгенологически. Интраоперационно проводится тестовая электростимуляция для подтверждения корректного положения эпидурального электрода, а также под-

бор параметров нейростимуляции (частоты, ширины импульса, силы тока). В послеоперационном периоде создается индивидуальная программа тестовой стимуляции, на фоне проведения которой пациенты начинают чувствовать парестезии, волны вибрации в нижних конечностях, а также ощущение тепла в них, перекрывающие болевые ощущения. Основными критериями положительного эффекта для тестовой нейростимуляции служат снижение болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале, и увеличение дистанции безболевой ходьбы. При этих изменениях и согласия пациента принимается решение о проведении второго этапа нейромодуляционного лечения — имплантации всей системы нейростимуляции: постоянных спинальных электродов, подкожно соединенных с генератором импульсов, имплантируемым в подкожный карман в верхнем наружном квадранте левой ягодицы.

Помимо спинальной нейростимуляции при КИНК с диффузным поражением артерий и невозможностью выполнения реваскуляризирующих операций применяются также методы непрямой реваскуляризации. К ним относятся поясничная симпатэктомия (ПСЭ), стимуляция ангиогенеза с помощью возбуждения репаративной регенерации кости и ряд экспериментальных методик, использующих генные и клеточные технологии [16, 17]. Ниже мы кратко рассмотрим эти методы.

Поясничная симпатэктомия имеет целью устранение сосудосуживающего влияния симпатической системы на кровеносную систему ног, что приводит к временному улучшению кровотока. Для этой цели хирургическим, химическим или радиохимирургическим методом выполняют удаление или разрушение 2-го и 3-го поясничных симпатических узлов. К достоинствам этой процедуры следует отнести малоинвазивность и относительно невысокую стоимость. Однако, согласно имеющимся данным [16, 18, 19], в долгосрочном периоде (2–3 года) ПСЭ не приводит к объективному улучшению состояния у большинства пациентов с КИНК, в том числе не снижает риск ампутаций и смертность. Это неудивительно, поскольку эффект симпатэктомии достигается главным образом за счет выбирания резерва вазодилатации имеющихся сосудов. В то же время устойчивое улучшение субъективного состояния после ее проведения отмечено у более 60% пациентов, что позволило А. Sanni и соавторам [18] рекомендовать ПСЭ в качестве метода облегчения симптомов КИНК. Недостатком ПСЭ является ее необратимость; в сочетании с риском специфических побочных эффектов

это препятствует более широкому ее применению. Следует также отметить, что проведено только 4 рандомизированных исследования, в которых ПСЭ сравнивалась с другими методами лечения КИНК, опубликованных в 1975–1985 гг. При этом критерии отбора пациентов во всех этих исследованиях не соответствовали современным требованиям, что не позволяет использовать их в качестве достоверного источника информации о ее сравнительной эффективности [20].

Методы, разработанные в Российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова основаны на стимуляции ангиогенеза с помощью возбуждения репаративной регенерации кости [21]. К их числу относятся реваскуляризирующая остеотрепанация, способ Илизарова – Зусмановича, туннелизации кости. Все эти методы объединяет общая идея: кости ишемизированного участка конечности наносятся повреждения, а затем с помощью нормированных механических воздействий продолжительно стимулируется остеосинтез, который в свою очередь стимулирует интенсивный неангиогенез в окружающих растущую кость областях. К настоящему времени выполнено несколько когортных исследований с использованием этого подхода, авторы которых отмечают позитивные изменения у большой доли пациентов [21–23], в том числе большую эффективность реваскуляризирующей остеотрепанации, по сравнению с ПСЭ [16], однако исследования с высоким уровнем доказательности на данный момент не проводились, а методики применяются только в единичных клинических центрах, главным образом на территории бывшего Советского Союза.

Генные и клеточные методы реваскуляризации активно развиваются в мире последние 10 лет. Генная терапия при КИНК предполагает создание в пораженной области пула клеток, синтезирующих стимуляторы ангиогенеза. Для этой цели в пораженную область вводятся препараты плазмид или вирусов, содержащих генные конструкции, кодирующие такие стимуляторы. К числу последних относятся факторы роста эндотелия сосудов, фибробластов, гепатоцитов и другие сигнальные белки. В целом ряде нерандомизированных исследований (I фаза клинических испытаний) была показана высокая эффективность терапии с помощью фактора роста эндотелия сосудов [16, 17]. В то же время рандомизированные контролируемые исследования (фазы II и III) не выявили значимых преимуществ этого метода по сравнению с традиционной терапией [24]. По мнению

Suzuki J. и соавторов [24], более перспективным препаратом является фактор роста гепатоцитов, индуцирующий ангиогенез, но не провоцирующий воспаление, однако и для него требуется проведение дополнительных клинических испытаний.

При клеточной терапии КИНК пациенту в мышцу или артерию пораженной конечности вводятся аутологичные препараты моноклеарных клеток костного мозга, периферической крови или мезенхимальных стволовых клеток [17, 25]. Роль имплантируемых клеток в этом случае заключается не только в непосредственном участии в ангиогенезе, но и выделении ангиогенных факторов, стимулирующих резидентные эндотелиальные клетки. Следствием ангиогенеза, в свою очередь, является улучшение кровоснабжения пораженных областей и уменьшение симптомов ишемии. Для проверки эффективности клеточной терапии при лечении КИНК проведен целый ряд рандомизированных контролируемых исследований [26]. В целом в группах клеточной терапии показатели были лучше, чем в контрольных группах, в том числе и в отношении сохранности конечностей. Однако при рассмотрении только ослепленных плацебо-контролируемых исследований это различие оказалось статистически недостоверным [26], поэтому для достижения достаточной статистической мощности требуется проведение более крупных мультицентровых исследований с таким дизайном.

Таким образом, из нереконструктивных вмешательств, применяемых при лечении КИНК, спинальная нейростимуляция является наиболее широко опробованным методом. К его достоинствам можно отнести малую инвазивность, немногочисленность побочных эффектов и обратимость. Далее мы рассмотрим этот метод более подробно.

Механизм действия и прямые эффекты спинальной нейростимуляции

Первое описание эффективного применения спинальной нейростимуляции не только при нейропатическом, но и ишемическом генезе болевого синдрома нижних конечностей опубликовано более 40 лет назад [15], однако общепринятой теории, объясняющей клинические эффекты SCS при КИНК, не создано [27]. В первую очередь это относится к улучшению показателей транскутанной оксигенации и скорости периферического кровотока в нижних конечностях у большинства пациентов, для объяснения которого предложено

несколько возможных механизмов. В. Linderoth и соавторы [28] в эксперименте на животных показали, что после симпатэктомии нейростимуляция переставала вызывать расширение сосудов. При применении ганглиоблокаторов гексаметония и хлоризондамина эффект сохранялся, в отличие от высоких доз адreno-блокаторов (фентоламин, празозин), которые также снижали вазодилатацию. На этих данных основывается модель, приписывающая основную роль в улучшении периферического кровотока симпатолитическим эффектам SCS, являющимся следствием воздействия на альфа1-адренорецепторы [28]. Однако этот механизм не единственный, о чем свидетельствует когорта пациентов после химической или хирургической симпатэктомии, у которых наблюдался удовлетворительный вазодилатирующий эффект SCS [29].

Вторая теория восходит к исследованиям W. Bayliss [30], который показал, что стимуляция задних корешков спинного мозга вызывает вазодилатацию в задних конечностях у кошки, и O. Foerster [31], продемонстрировавшего расширение сосудов в соответствующих дерматомах при стимуляции задних корешков спинного мозга у человека. В рамках этой теории сосудорасширяющее действие SCS связывается с активацией сенсорных волокон задних рогов, вследствие чего происходит выброс медиаторов CGRP (англ. calcitonin gene-related peptide — пептид, связанный с геном кальцитонина) и оксида азота, способствующих вазодилатации. S. Tanaka и соавторы [32] также установили, что вазодилатация при стимуляции с интенсивностью менее 60% моторного порога происходит за счет антидромной активации миелинизированных А-волокон, тогда как стимуляция с интенсивностью более 90% моторного порога происходит за счет как миелинизированных, так и немиелинизированных С-волокон. По данным M. Wu и соавторов [33], стимуляция интенсивностью около 30% моторного порога у лабораторных крыс — это уровень, приводящий к минимальной вазодилатации, а 60% моторного порога приблизительно соответствует стимуляционным параметрам в клиническом применении у человека. Кроме того, те же авторы [34] установили, что индуцированная спинальной нейростимуляцией вазодилатация возникает посредством возбуждения чувствительных волокон, содержащих ванилоидный рецептор с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа. Некоторые вазодилататоры, включая CGRP, содержатся в терминалях нервных окончаний, чувствительных к ванилоидному рецептору

с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа. Антидромная активация и деполяризация этих нервных окончаний способствует выбросу вазодилататоров в мышечную ткань. CGRP — это мощный вазодилататор, в 10 раз сильнее простагландинов и от 100 до 1 000 раз более эффективный, чем другие вазодилататоры, такие как ацетилхолин, аденозин и субстанция Р [35]. CGRP связывается с рецептором CGRP-1 гладкомышечных клеток и приводит к прямой релаксации, а также посредством рецептора CGRP-1 эндотелиальных клеток способствует выбросу оксида азота, который приводит к вазодилатации. Кроме того, в периваскулярных нервах и спинномозговых ганглиях вместе с CGRP располагается адреномедуллин — пептид, участвующий в ангиогенезе и эндотелиальной протекции [33].

Помимо описанных выше прямых сосудорасширяющих эффектов спинальной нейростимуляции долгосрочные позитивные изменения показателей периферического кровотока в нижних конечностях при SCS относятся к следствиям снижения боли. В результате этого пациенты могут в большей степени сохранять двигательную активность, что способствует улучшению коллатеральных путей кровоснабжения [36].

Предполагаемые механизмы прямого снижения боли при SCS также разнообразны и включают в себя воздействия как на периферическом, так и центральном уровнях с вовлечением различных нейромедиаторных систем.

Наиболее известной моделью является теория воротного контроля боли (англ. gate control theory) [37]. Именно она послужила основой для разработки метода SCS [14]. Согласно теории воротного контроля передача болевых сигналов может быть заблокирована на уровне желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга с помощью стимуляции афферентных волокон большого диаметра (волокон типа А-альфа и А-бета). Задние корешки и рога спинного мозга содержат как эти, так и волокна малого диаметра (А-дельта и С), стимуляция которых, напротив, «открывает ворота» для болевых сигналов. Однако порог ответа на электрические импульсы у волокон большого диаметра ниже, чем у волокон малого диаметра, что позволяет выполнять селективную стимуляцию первых в макромасштабе. Дальнейшие исследования показали, что механизм контроля болевой чувствительности на уровне задних рогов спинного мозга устроен сложнее, чем схема R. Melzack и P.D. Wall [37], но общий принцип модели воротного контроля остается в силе [38]. Однако на уровне спин-

ного мозга действует и другой механизм: антидромное проведение по волокнам задних столбов может напрямую приводить к деполяризации нейронов задних рогов и вызывать вследствие этого пост- и пресинаптическое торможение входящих афферентных стимулов [39].

Кроме этого, спинальная нейростимуляция воздействует на центральные механизмы болевой чувствительности. При электрической стимуляции задних рогов спинного мозга ортодромное распространение импульсов по А-бета волокнам активирует все восходящие проекции лемнисковой системы вплоть до соматосенсорной коры. Это продемонстрировано регистрацией на цервикальном и корковом уровне соматосенсорных вызванных потенциалов на импульсы SCS [40], а также активацией во время спинальной нейростимуляции первичной соматосенсорной коры и островка контралатерального полушария, и вторичной соматосенсорной коры — ипсилатерального. При этом амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов и ноцицептивного сгибательного рефлекса [41, 42] во время подачи импульсов SCS снижаются, а в недавней работе с применением функциональной магнитно-резонансной томографии [43] показано, что SCS активирует кортико-мозжечковую сеть и одновременно вызывает билатеральную деактивацию медиальных областей таламуса. Эти области содержат ядра неспецифической (экстралемнисковой) соматосенсорной афферентной системы (в том числе дорсомедиальное ядро), имеющие проекции в орбитофронтальные области, островок и передние отделы поясной извилины [44] и задействованы в формировании эмоционального компонента боли. В исследованиях на животных [45] показано, что эффекты спинальной нейростимуляции опосредуются также тонким и клиновидным ядрами продолговатого мозга, которые, приняв импульсы от восходящих миелинизированных волокон задних рогов спинного мозга, оказывают затем нисходящее ингибирующее воздействие на передачу болевой информации. Ранее предполагалось, что аналогичные эффекты оказывают и норадренергические нейроны голубого пятна ретикулярной формации, однако в недавней работе Z. Song и соавторов [46] это предположение было опровергнуто, по крайней мере, для прямых церулеоспинальных проекций.

Разные нейронные сети, участвующие в подавлении проведения болевых импульсов, задействуют разные нейромедиаторы. В системе воротного контроля клю-

чевую роль играют ГАМК-эргические вставочные тормозные нейроны I–III пластинок задних рогов спинного мозга; в меньшей степени в эту систему входят и холинергические нейроны [38]. Большинство нисходящих проекций супраспинальных ядер, задействованных в тормозном контроле, оканчиваются в задних рогах спинного мозга серотонинергическими синапсами. Их участие в обезболивании, вызываемом SCS, продемонстрировано в серии экспериментальных работ Z. Song и соавторов [47], выполнявшихся на животных. Согласно полученным данным, активация серотониновых рецепторов типа 2A, 3 и 4 на нейронах задних рогов спинного мозга играет заметную роль в развитии анальгезии, отчасти через посредство вставочных ГАМК-эргических нейронов. Кроме того, в нисходящем тормозном контроле участвуют и норадренергические волокна [38].

Анальгезия, вызываемая SCS, длится в течение некоторого времени после прекращения стимуляции, причем в некоторых случаях это время оказывается существенно более длительным, чем можно объяснить последствием системы воротного контроля [48, 49]. Механизм такой послестимуляционной анальгезии достоверно установить пока не удалось. Согласно одному из предположений [50], спинальная нейростимуляция, ослабляя поток болевых импульсов в церебральные болевые центры, останавливает механизмы центральной сенситизации, которые играют важную роль в формировании нейропатического компонента болевого синдрома при КИНК [51]. Центральная сенситизация вызывается импульсацией ноцицептивных немиелинизированных С-волокон, проецирующихся в слои I и II задних рогов спинного мозга, и в норме служит предотвращению дальнейших воздействий на поврежденные области, снижая их болевой порог и расширяя чувствительную зону на соседствующие интактные ткани. При достаточно длительной (единицы или десятки секунд) ноцицептивной активности в нейронах задних рогов спинного мозга развивается состояние повышенной возбудимости (wind-up). А при постоянном продолжении «подпитки» оно приводит к пластическим изменениям в соответствующих областях таламуса, миндалинах и передней поясной коры [52], вследствие которых центральная сенситизация приобретает патологическую самоподдерживающуюся форму. В свою очередь, SCS за несколько десятков секунд может снимать состояние повышенной возбудимости нейронов на уровне спинного мозга, тогда как обратные изменения в

центрах болевой чувствительности головного мозга могут занимать несколько недель. Представленная модель согласуется с наблюдениями как кратковременно продленного эффекта анальгезии после выключения SCS, так и постепенного дополнительного снижения болевого синдрома в течение первых недель и месяцев после ее начала, однако для ее подтверждения требуется прямая экспериментальная проверка.

Можно предположить, что в той или иной мере клинические эффекты спинальной нейростимуляции обеспечиваются всеми перечисленными механизмами. Возможно, у пациентов с разными вариантами патогенеза КИНК преобладающую роль играют разные механизмы. Более подробное их изучение может позволить подбирать оптимальные параметры стимуляции (расположение электродов, частота, интенсивность и полярность воздействия), наиболее подходящие для каждой из категорий пациентов, а также наилучшим образом отбирать для лечения именно тех пациентов, для которых оно будет действительно эффективно.

Отбор пациентов для имплантации системы спинальной нейростимуляции

При отборе пациентов для имплантации системы спинальной стимуляции применяются достаточно строгие критерии [53]. У кандидатов на ее установку должен иметься болевой синдром, связанный с ишемией конечностей, не чувствительный к медикаментозной терапии, и обструкция артерий нижних конечностей с отсутствием возможности реконструктивных вмешательств. При пробной стимуляции должна быть получена парестезия в болезненных областях и существенное облегчение боли. Пациенты должны быть достаточно мотивированы и готовы к многократным повторным визитам. Исключаются пациенты с сердечной, легочной или почечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 мес. и наркотической зависимостью. Язвы на ногах при наличии должны быть менее 2 см диаметром и не заглубленными в дерму. Гангрена, при наличии, должна быть сухой и иметь параметры, не превышающие указанные для язв.

Кроме этого, в ряде работ были сделаны попытки определить дополнительные признаки, позволяющие предсказывать клиническую успешность спинальной нейростимуляции. В частности, эффективными критериями для принятия решения о постоянной установке SCS могут являться величина транскутанной оксигена-

ции сосудов пораженных конечностей и ее реакция на тестовую стимуляцию [54–56]. В частности, в исследовании SCS-EPOS W. Amann и соавторы [55] отбирали пациентов в зависимости от показателей микроциркуляции. В экспериментальную группу включались пациенты с умеренно сниженной локальной оксигенацией (в пределах 10–30 мм рт. ст.) и очень низкой оксигенацией (<10 мм рт. ст.), у которых при тестовой стимуляции увеличение составило не менее 20 мм рт. ст. В этой группе применение спинальной нейростимуляции при нереконструируемой КИНК обеспечивало более высокие показатели сохранности конечности по сравнению с консервативной терапией. Tshomba Y. и соавторы [36], проанализировав долгосрочные исходы у 274 пациентов, которым выполнялась спинномозговая стимуляция, показали, что значимым предиктором успеха (определявшегося как способность пройти не менее 30 м без появления боли) является относительно раннее начало SCS — 2–5 мес. после появления язв на нижних конечностях, тогда как, за исключением единичных случаев, при начале SCS через 12–15 мес. после появления язв стимуляция успеха не приносила. Предполагается также, что достаточно точный прогноз успешности SCS возможен на основе результатов количественного сенсорного тестирования и данных, полученных из адекватно подобранных опросников [50]. В целом, однако, на данный момент работы в этих направлениях представлены лишь единичными экспериментальными исследованиями.

Исследования эффективности спинальной нейростимуляции у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, проблемы и перспективы применения

К настоящему времени в мире выполнено 6 рандомизированных клинических [57–62] и 1 нерандомизированное исследований [55] по сравнению спинальной нейростимуляции и консервативной терапии в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей, а также ряд когортных исследований, в которых рассматривалось течение заболевания у пациентов с имплантированной системой SCS (таблица). В большинстве из них выявлено, что спинальная нейростимуляция улучшает клиническое течение заболевания у пациентов с КИНК, в том числе приводит к меньшему числу ампутаций, в большей степени снижает болевой синдром и восстанавливает большее количество пациентов до II стадии по Фонтейну – Покровскому в

Рандомизированные и когортные исследования клинических эффектов спинальной нейростимуляции у пациентов с критической ишемией нижних конечностей

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов, всего / SCS	Катамнез, мес.	Средний возраст, лет	Тип исследования	Контрольные группы	Летальность, %/тест / контроль	Ампутации, % пациентов, тест / контроль	Излечение язв, % пациентов, тест / контроль	Улучшение гемодинамики, тест / контроль	Снижение боли, % пациентов, тест / контроль	Общие выводы
Claeys, 1999 [59]	РКИ	86 / 45	12	69	ОЦ	14 (PgE1)	0 / 0	29 / 35	69 / 17	Да / Нет	40 / 10 ¹	ЗСБ, ОСИ, УК
Jivegard, 1995 [58]	РКИ	51 / 25	18	73	МЦ	26 (Ан)	32 / 31	36 / 54	НД	НД	Да / Нет ²	ЗУСК, ЗСБ
Klomp, 2009 [62]	РКИ	120 / 60	24	73	МЦ	60 (АМТ)	36 / 37	48 / 54	НД	НД	НД	Нет различий между SCS и АМТ
Spincemaille, 2000 [61]	РКИ	37 / 19	24	71	ОЦ	18 (АМТ)	32 / 39	39 / 61	НД	НД	65 / 25	ЗУСК, ЗСБ
Suy, 1994 [57]	РКИ	38 / 20	20 ³	66	ОЦ	18 (ОКЛ)	20 / 22	30 / 50	НД	НД	70 / 28	ЗСБ
Ubbink, 1999 [60]	РКИ	111 / 56	24	73	МЦ	60 (АМТ)	36 / 38	48 / 54	НД	Да / Нет ⁴	НД	ЗУСК в подгруппе с ТКО 10–30 мм рт. ст.
Amann, 2003 [55]	Ког	112 / 41	12	68	МЦ	32 (SCS-no-match) / 39 (ОКЛ)	НД	20 / 41 / 46	27 / НД	НД	>43 / НД	ЗУСК, ЗСБ
Brunner, 2006 [64]	Ког	8 / 8	12	69	ОЦ	Нет	0 / –	25 / –	0 / –	НД	100 / –	ЗСБ
Colini Baldeschi, 2011 [54]	Ког	40 / 40	12	69	ОЦ	Нет	0 / –	17,5 / –	20 / –	Да / –	100 / –	ЗСБ, ОСИ, УК
Horsch, 2004 [65]	РКог	258 / 258	18	67	ОЦ	Нет	9 / –	18 / –	НД	Да	НД	ЗУСК ⁵
Huber, 2000 [66]	Ког	20 / 20	32 (12–60) ⁶	78	ОЦ	Нет	30 / –	25 / –	НД	НД	100 / –	ЗУСК ⁵ , ЗСБ
Kumar, 1997 [67]	РКог	39 / 39	21 (2–36)	70	ОЦ	Нет	0 ⁷ / –	15 / –	20 / –	Да ⁸ / –	80 / –	ЗСБ, ОСИ, УК
Petrakis, 1999 [68]	РКог	150 / 150	71 (24–138)	68	ОЦ	Нет	0 ⁷ / –	43 / –	НД	Да ⁸ / –	75 / –	ЗСБ, ОСИ, УК
Reig, 2009 [69]	РКог	98 / 98	43 (1–222)	69	ОЦ	Нет	НД ¹⁰ / –	3 / –	НД	НД	88 / –	ЗСБ, ОСИ

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Ког — когортное; РКог — ретроспективное когортное; МЦ — многоцентровое; ОЦ — одноцентровое; SCS-no-match — подгруппа, которой выполняли спинальную нейростимуляцию, несмотря на недостаточную реактивность показателей ТКО при тестовой стимуляции (рандомизировалась с подгруппой ОКЛ); ОКЛ — обычное консервативное лечение; Ан — анальгезия; АМТ — лучшее медикаментозное лечение; НД — нет данных; ЗУСК — значительное увеличение % сохраненных конечностей; ЗСБ — значительное снижение боли; ОСИ — облегчение симптомов ишемии; УК — улучшение кровотока;

¹ — улучшение со стадии IV до стадии II или I по Фонтейну – Покровскому;

² — значимое снижение боли в группе спинальной нейростимуляции, отсутствие значимых изменений в контрольной группе;

³ — средняя продолжительность;

⁴ — достоверное различие в показателях реактивной гиперемии между группами спинальной нейростимуляции и АМТ в подгруппах со средними начальными показателями ТКО;

⁵ — в сравнении с литературными данными о естественном течении заболевания;

⁶ — средняя продолжительность (минимум – максимум);

⁷ — данные об умерших пациентах не представлены, вероятно, они не включались в ретроспективный анализ;

⁸ — достоверное увеличение ТКО только в группе пациентов с изначальным значением менее 30 мм рт. ст.;

⁹ — достоверное увеличение ТКО в группах без язв и с язвами до 3 см², но не при язвах более 3 см²;

¹⁰ — для подгруппы пациентов с критической ишемией нижних конечностей данные о смертности не представлены, для всей группы пациентов смертность составила 8,2%

сравнении с консервативной терапией. Единственным исключением среди рандомизированных исследований является работа Н.М. Klopp и соавторов [62], которые не получили значимых различий между группами SCS и консервативной терапии. Следует, однако, отметить, что статистическая мощность остальных рандомизированных исследований была недостаточной для выявления статистически достоверных различий по наиболее значимым параметрам. Несмотря на это, Международный согласительный комитет по целесообразности применения нейромодуляции (англ. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee, NACC) пришел к выводу, что применение спинальной нейростимуляции, в сравнении с консервативной терапией, способно снизить вероятность ампутации конечности и интенсивность болевого синдрома у пациентов с КИНК при недоступности реконструктивных хирургических вмешательств и невосприимчивости к консервативной терапии (класс доказательности B) [63]. В связи с этим при невозможности прямой реваскуляризации NACC рекомендует применение SCS перед планируемой симпатэктомией, несмотря на большую доказательную базу последней (таблица).

Поскольку имплантация системы спинальной нейростимуляции — инвазивная процедура, важным аспектом применения SCS является вероятность возникновения осложнений. К их числу относят смещение электродов, неисправность стимулятора, болезненность в области установки генератора, подкожную гематому, ликворею, инфицирование, разрыв электрода, временный парез или гипестезию, эпидуральную гематому, повреждение спинномозговых корешков или спинного мозга и аллергические реакции [70, 71]. К наиболее частым из них относят смещение электродов: частота его составляет, по данным разных авторов, от 1,5 до 15%. Это смещение не представляет опасности, однако может потребовать повторной корректирующей операции. неполадки в работе стимулятора зачастую удается устранить с помощью дистанционного перепрограммирования, болезненность и гематомы в месте установки (до 10% имплантаций) в большинстве случаев проходят по мере заживления операционной раны. Основной опасностью в последних случаях является повышенный риск инфицирования. Ликворея (от 0,5 до 7% операций) возникает вследствие ненамеренного пунктирования твердой мозговой оболочки при установке электродов и часто сопровождается головными болями. В большинстве случаев она также

купируется самостоятельно, однако для этого может потребоваться несколько дней постельного режима. Временный парез и/или гипестезия при установке электродов могут развиваться в редких случаях вследствие временного вазоспазма, возникающего как реакция на вмешательство. К числу опасных осложнений относят эпидуральные гематомы, приводящие к послеоперационной параплегии и другим дисфункциям и требующие в этом случае хирургического удаления. Частота этого осложнения невелика (менее 1%). Еще более редким, но наиболее грозным осложнением является повреждение спинного мозга и его корешков, которое практически всегда оказывается следствием некачественного выполнения имплантации. Потенциальную опасность может представлять также инфицирование операционной раны, однако при соблюдении правил асептики оно случается редко и в большинстве случаев поддается терапии антибиотиками.

Таким образом, наиболее часто встречающиеся осложнения при установке систем SCS, как правило, не представляют угрозы для пациента. Критические осложнения случаются крайне редко, и в целом установку системы спинальной нейростимуляции можно признать достаточно безопасной процедурой [71].

Стимулирующие эпидуральные электроды и имплантируемый стимулятор являются дорогостоящим оборудованием, а имплантация и подготовка к ней также требуют значительных затрат, поэтому в современных условиях возникает вопрос не только о клинической, но и экономической эффективности спинальной нейростимуляции при КИНК. Результаты исследований по этому вопросу противоречивы и зависят как от выводов о клинической эффективности SCS при этой патологии, так и подходов к оценке экономического эффекта терапии (в частности, от того, как учитывается снижение боли, и улучшения качества жизни пациентов при SCS). Так, Н.М. Klopp и соавторы [72], анализируя результаты, полученные в проводившемся этими же авторами в 1990-е гг. исследовании [62], приходят к выводу к невыгодности спинальной нейростимуляции, которая, по их данным, за два года оказывается на 28% дороже, чем лучшее медикаментозное лечение. В данном случае эта разница оказывается определяющей, поскольку свидетельств о значимых различиях клинической эффективности медикаментозного и нейростимуляционного подходов к терапии КИНК не получено. По мнению E.L. Simpson и соавторов [73], статистическая значимость свидетельств о клинических преимуществах SCS

над консервативной медикаментозной терапией при КИНК недостаточна, вследствие чего расчет экономической эффективности SCS при этой патологии в их обзоре не выполнялся. С другой стороны, K. Kumar и S. Rizvi [74], учитывавшие в анализе различия в качестве жизни пациентов и использовавшие временной горизонт до 20 лет, пришли к выводу, что спинальная нейростимуляция экономически эффективна при патологиях с болевым синдромом не только нейропатического (например, синдром оперированного позвоночника), но и ишемического (КИНК, рефрактерная стенокардия) генеза. Вероятность того, что для каждого случая использование SCS будет более эффективно, чем консервативная медикаментозная терапия, с точки зрения соотношения затрат и результата составляет, по их расчетам, не менее 50% при оценке года жизни, нормированного по качеству (англ. quality-adjusted life year, QALY), в 9 тыс. канадских долларов и около 70% — в 12 тыс. канадских долларов.

Таким образом, уровень доказательности исследований эффективности спинальной нейростимуляции у пациентов с КИНК недостаточен для того, чтобы признать ее основным методом выбора при этой патологии [3, 75]. Причиной такого положения в значительной мере может являться тот факт, что SCS, как правило, используется как метод «последней линии», после того как другие терапевтические методы окажутся недостаточно эффективными. Это, в свою очередь, приводит к большой длительности периода между появлением болевого синдрома и имплантацией системы спинальной нейростимуляции. Например, для пациентов K. Kumar и соавторов [76] в Канаде это время составляло в среднем более 5 лет. При этом доля пациентов, у которых SCS имела достоверный позитивный эффект, обратно пропорциональна этому сроку и составляла более 80% у пациентов со сроком до имплантации SCS менее 2 лет, 40–50% при сроке 5–8 лет и около 10% при сроке более 10 лет [76]. Кроме того, SCS имеет высокую эффективность только у части пациентов, а рандомизация приводит к формированию смешанных в этом отношении групп. В связи с этим в исследовании экономической эффективности SCS при различных патологиях [73] в качестве одного из приоритетных направлений предлагается проведение рандомизированных контролируемых исследований с участием подгрупп пациентов, наиболее восприимчивых к эффектам спинальной нейростимуляции. Следует отметить, что использованию такого подхода могут

препятствовать этические ограничения: например, может потребоваться включение в группу не получающих SCS тех пациентов, у которых тестовая стимуляция выявила выраженный позитивный эффект.

Заключение

Спинальная нейростимуляция является малоинвазивным, достаточно безопасным и для многих пациентов высокоэффективным методом терапии при КИНК, однако существуют два основных препятствия более широкому применению у пациентов с этим диагнозом. Во-первых, спинальная нейростимуляция используется преимущественно как метод «последней линии» при отсутствии возможности выполнения реконструктивных операций и неэффективности консервативного медикаментозного лечения. Это создает препятствия этического характера для проведения полноценных рандомизированных исследований, соответствующих стандартам доказательной медицины. Во-вторых, проблемой является высокая стоимость стимуляторов и электродов. Однако, учитывая предотвращение инвалидизации и сокращение использования лекарственных и обезболивающих препаратов, в долгосрочном плане эти разовые затраты могут окупаться, как это имеет место для синдрома оперированного позвоночника и рефрактерной стенокардии [73]. Исследования достаточного масштаба с адекватным подбором пациентов и более ранней установкой систем SCS позволят продемонстрировать сравнительную эффективность спинальной нейростимуляции, необходимую для ее признания в качестве не только допустимого, но и одного из основных методов терапии критической ишемии нижних конечностей.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(приложение):1-67. [National guidelines on the management of patients with arterial diseases of the lower extremities. Russian consensus document. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(supplement):1-67. (In Russ.)]
2. Novo S., Coppola G., Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*.

- 2004;4(3):219-25. <http://dx.doi.org/10.2174/1568006043335989>
3. Dabrh A.M.A., Steffen M.W., Undavalli C., Asi N., Wang Z., Elamin M.B., Conte M.S., Murad M.H. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1642-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.07.065>
 4. Макаров Д.Н. Биохимические параметры крови как предикторы госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Медицина в Кузбассе. 2016;15(2):23-27. [Makarov D.N. Biochemical blood parameters as predictors of hospital mortality related to limb amputation in patients with peripheral arterial disease. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass.* 2016;15(2):23-7. (In Russ.)]
 5. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14(2):91-5. [http://dx.doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80203-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80203-1)
 6. Васильченко Е.М., Золоев Г.К. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий недиабетического генеза после ампутации нижней конечности. Популяционное исследование. *Анналы хирургии.* 2012;3:48-53. [Vasil'chenko E.M., Zoloev G.K. Rates of survival in patients with non-diabetic peripheral artery diseases after lower limb amputation. Population study. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery (Russia).* 2012;(3):48-53. (In Russ.)]
 7. Bosmans J.C., Geertzen J.H., Hoekstra H.J., Dijkstra P.U. Survival of participating and nonparticipating limb amputees in prospective study: Consequences for research. *J Rehabil Res Dev.* 2010;47(5):457-64. <http://dx.doi.org/10.1682/jrrd.2009.06.0078>
 8. Петухов А.В. Современное состояние проблемы лечения критической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2006;14(4):97-106. [Petukhov A.V. Current state of critical lower limb ischemia treatment. *Novosti khirurgii = News of Surgery.* 2006;14(4):97-106. (In Russ.)]
 9. Чететка Д.Ю., Рудик А.А., Сотниченко Б.А., Макаров В.И., Ди А.Ю. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия (приложение)* 2009;15(2):398-9. [Chechetka D.Yu., Rudik A.A., Sotnichenko B.A., Makarov V.I., Di A.Yu. Complex treatment of patients with critical ischemia of lower extremities. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya (prilozhenie) = Angiology and Vascular Surgery (supplement).* 2009;15(2):398-9. (In Russ.)]
 10. Розенкова Т.В. Перспективы выполнения дистальной артериализации и гемодинамические критерии ее эффективности при критической ишемии нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2007;6(4):4-13. [Rozenkova T.V. The Perspectives of performing the distal arterialization and hemodynamic criteria of its effectiveness in critical ischemia of lower extremities. Review. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2007;6(4):4-13. (In Russ.)]
 11. Beard J.D. Which is the best revascularization for critical limb ischemia: endovascular or open surgery? *J Vasc Surg.* 2008;48(6):115-16S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.036>
 12. Bradbury A.W., Adam D.J., Bell J., Forbes J.F., Fowkes F.G.R., Gillespie I., Ruckley C.V., Raab G.M., trial Participants, B.A.S.I.L. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51(5):5S-17S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.073>
 13. Каменская О.В., Клинкава А.С., Карпенко А.А., Мешков И.О., Зейдлиц Г.А., Караськов А.М. Функциональное состояние периферической перфузии у больных ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при реваскуляризации магистральных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015;19(1):78-83. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-78-83> [Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Karpenko A.A., Meshkov I.O., Zeydlits G.A., Karaskov A.M. The functional state of peripheral perfusion in patients with combined lower limb ischemia and Type 2 diabetes mellitus during revascularization of the main arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2015;19(1):78-83. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-78-83>]
 14. Shealy C.N., Taslitz N., Mortimer J.T., Becker D.P. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg.* 1967;46(3):299-305. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-196705000-00009>
 15. Cook A.W., Oygur A., Baggenstos P., Pacheco S., Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med.* 1976;76(3):366-8.
 16. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Нерсесян Е.Г., Исаев А.А., Деев Р.В. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(1):29-37. [Chervyakov Yu.V., Staroverov I.N., Vlasenko O.N., Nersesyan E.G., Isaev A.A., Deev R.V. Remote results of treatment of patients with chronic lower-limb ischaemia by means of indirect revascularization and gene therapy. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery.* 2016;22(1):29-37. (In Russ.)]
 17. Davies M.G. Critical limb ischemia: cell and molecular therapies for limb salvage. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2012;8(4):20-7. <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-8-4-20>
 18. Sanni A., Hamid A., Dunning J. Is sympathectomy of benefit in critical leg ischaemia not amenable to revascularisation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(5):478-83. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2005.115410>
 19. Ruiz-Aragon J., Calderon S.M. Effectiveness of lumbar sympathectomy in the treatment of occlusive peripheral vascular disease in lower limbs: systematic review. *Med Clin (Barc).* 2010;134(11):477-82. (In Spain.) <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.09.039>
 20. Karanth V.K.L., Karanth T.K., Karanth L. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD011519. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011519.pub2>
 21. Шевцов В.И., Попков А.В., Бунов В.С. Нереконструктивные реваскуляризирующие операции при ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009;15(2):108-12. [Shevtsov V.I., Popkov A.V., Bunov V.S. Nonreconstructive revascularizing operations in limb ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery.* 2009;15(2):108-12. (In Russ.)]
 22. Корабельников Ю.А., Щурова Е.Н., Речкин М.Ю. Исследование динамики чрескожного напряжения кислорода и углекислого газа при применении повторных туннелизаций у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. *Гений ортопедии.* 2011;3:112-6. [Korabel'nikov Yu.A., Shchurova E.N., Rechkin M.Yu. The study of the dynamics of oxygen and carbon dioxide transcutaneous tension for re-tunnelization procedures in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs. *Genii ortopedii = Orthopaedic Genius.* 2011;(3):112-6. (In Russ.)]
 23. Patwa J.J., Krishnan A. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) – Management by Ilizarov's technique of horizontal

- distraction. A retrospective study of 60 cases. *Indian J Surg.* 2011;73(1):40-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s12262-010-0186-1>
24. Suzuki J.I., Shimamura M., Suda H., Wakayama K., Kumagai H., Ikeda Y., Akazawa H., Isobe M., Komuro I., Morishita R. Current therapies and investigational drugs for peripheral arterial disease. *Hypertens Res.* 2016;39(4):183-91. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2015.134>
25. Лебедев С.В., Карасев А.В., Кунгурцев В.В., Лохонина А.В., Клейменова Е.Б. Клеточная терапия критической ишемии нижних конечностей (проблемы и перспективы). Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(3):33-44. [Lebedev S.V., Karasev A.V., Kungurtsev V.V., Lokhonina A.V., Kleimenova E.B. Cell therapy of critical limb ischemia (problems and prospects). *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(3):33-44. (In Russ.)]
26. Teraa M., Sprengers R.W., van der Graaf Y., Peters C.E., Moll F.L., Verhaar M.C. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg.* 2013;258(6):922-9. <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0b013e3182854cf1>
27. Lamer T.J., Deer T.R., Hayek S.M. Advanced innovations for pain. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):246-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.001>
28. Linderoth B., Herregodts P., Meyerson B.A. Sympathetic mediation of peripheral vasodilation induced by spinal cord stimulation: animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor subtypes. *Neurosurgery.* 1994;35(4):711-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199410000-00018>
29. Jacobs M.J., Jorning P.J., Joshi S.R., Kitslaar P.J., Slaaf D.W., Reneman R.S. Epidural spinal cord electrical stimulation improves microvascular blood flow in severe limb ischemia. *Ann Surg.* 1988;207(2):179-83. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-198802000-00011>
30. Bayliss W. On the origin from the spinal cord of vasodilator fibres of the hind limb. *J Physiol.* 1901;26(3-4):173-209. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1901.sp000831>
31. Foerster O. The dermatomes in man. *Brain.* 1933;56(1):1-38. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/56.1.1>
32. Tanaka S., Barron K.W., Chandler M.J., Linderoth B., Foreman R.D. Role of primary afferents in spinal cord stimulation-induced vasodilation: characterization of fiber types. *Brain Res.* 2003;959(2):191-8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03740-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03740-x)
33. Wu M., Linderoth B., Foreman R.D. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci.* 2008;138(1-2):9-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2007.11.001>
34. Wu M., Komori N., Qin C., Farber J.P., Linderoth B., Foreman R.D. Sensory fibers containing vanilloid receptor-1 (VR-1) mediate spinal cord stimulation-induced vasodilation. *Brain Res.* 2006;1107(1):177-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.087>
35. Brain S.D., Grant A.D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev.* 2004;84(3):903-34. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2003>
36. Tshomba Y., Psacharopulo D., Frezza S., Marone E.M., Astore D., Chiesa R. Predictors of improved quality of life and claudication in patients undergoing spinal cord stimulation for critical lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(3):628-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2013.06.020>
37. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150(3699):971-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
38. Guan Y. Spinal cord stimulation: neurophysiological and neurochemical mechanisms of action. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(3):217-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-012-0260-4>
39. Shimoji K., Shimizu H., Maruyama Y., Matsuki M., Kuribayashi H., Fujioka H. Dorsal column stimulation in man: facilitation of primary afferent depolarization. *Anesth Analg.* 1982;61(5):410-3. <http://dx.doi.org/10.1213/0000539-198205000-00003>
40. Paradiso C., De Vito L., Rossi S., Setacci C., Battistini N., Cioni R., Passero S., Giannini F., Rossini P.M. Cervical and scalp recorded short latency somatosensory evoked potentials in response to epidural spinal cord stimulation in patients with peripheral vascular disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;96(2):105-13. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)00208-v](http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597(94)00208-v)
41. de Andrade D.C., Bendib B., Hattou M., Keravel Y., Nguyen J.P., Lefaucheur J.P. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain.* 2010;150(3):485-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.001>
42. Bentley L., Duarte R., Furlong P., Ashford R.L., Raphael J.H. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: a systematic review: SCS functional imaging review. *Eur J Pain.* 2016;20(4):499-511. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.782>
43. Moens M., Snaert S., Marien P., Brouns R., De Smedt A., Droogmans S., Van Schuerbeek P., Peeters R., Poelaert J., Nuttin B. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology.* 2012;54(12):1399-407. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-012-1087-8>
44. Yen C.T., Lu P.L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2013;51(2):73-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.011>
45. El-Khoury C., Hawwa N., Baliki M., Atweh S.F., Jabbur S.J., Saade N.E. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience.* 2002;112(3):541-53. [http://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00111-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00111-2)
46. Song Z., Ansah O.B., Meyerson B.A., Pertovaara A., Linderoth B. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience.* 2013;253:426-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.006>
47. Song Z., Meyerson B.A., Linderoth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain.* 2011;152(7):1666-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.012>
48. Maeda Y., Wacnik P.W., Sluka K.A. Low frequencies, but not high frequencies of bipolar spinal cord stimulation reduce cutaneous and muscle hyperalgesia induced by nerve injury. *Pain.* 2008;138(1):143-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.11.016>
49. Kumar K., Taylor R.S., Jacques L., Eldabe S., Meglio M., Molet J., Thomson S., O'Callaghan J., Eisenberg E., Milbouw G., Buchser E. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery.* 2008;63(4):762-70. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000325731.46702.d9>
50. Campbell C.M., Buenaver L.F., Raja S.N., Kiley K.B., Swedberg L.J., Wacnik P.W., Cohen S.P., Erdek M.A., Williams K.A., Christo P.J. Dynamic pain phenotypes are associated with spinal cord stimulation-induced reduction in pain: a repeated measures

- observational pilot study. *Pain Med.* 2015;16(7):1349-60. <http://dx.doi.org/10.1111/pme.12732>
51. Lang P.M., Schober G.M., Rolke R., Wagner S., Hilge R., Offenbacher M., Treede R.D., Hoffmann U., Irnich D. Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. *Pain.* 2006;124(1):190-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.011>
 52. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895-926. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
 53. Deogaonkar M., Zibly Z., Slavin K.V. Spinal cord stimulation for the treatment of vascular pathology. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(1):25-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2013.08.013>
 54. Colini Baldeschi G., Carlizza A. Spinal cord stimulation: parameters predictive of outcome in patients suffering from lower limb ischemia critical. A preliminary study. *Neuromodulation.* 2011;14:530-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2011.00378.x>
 55. Amann W., Berg P., Gersbach P., Gamain J., Raphael J.H., Ubbink D.T. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(3):280-6. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2002.1876>
 56. Ubbink D.T., Vermeulen H. Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: a review of effectiveness and optimal patient selection. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(4):S30-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.12.013>
 57. Suy R., Gybels J., Van Damme H., Martin D., Van Maele R., Delaporte C. Spinal cord stimulation for ischemic rest pain. The Belgian randomized study. In: Horsch S., Clayes L. (Eds.) *Spinal cord stimulation.* Darmstadt: Steinkopff. 1994. pp. 197-202. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-48441-4_21
 58. Jivegard L.E.H., Augustinsson L.E., Holm J., Risberg B., Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9(4):421-5. [http://dx.doi.org/10.1016/s1078-5884\(05\)80010-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1078-5884(05)80010-3)
 59. Claeys L.G.Y., Horsch S. Spinal cord stimulation (SCS) following intravenous prostaglandin E1 (PGE1) therapy in non-reconstructible peripheral vascular disease (PVD): Fontaine stage IV. *Pain Clin.* 1999;11(3):235-43.
 60. Ubbink D.T., Spincemaille G.H., Prins M.H., Reneman R.S., Jacobs M.J., Dutch Spinal Cord Stimulation Study Group. Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the Dutch multicenter randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 1999;30(2):236-44. [http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70152-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70152-7)
 61. Spincemaille G.H., Klomp H.M., Steyerberg E.W., Habbema J.D.F., ESES study group. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: a preliminary evaluation of a multicentre trial. *Acta Chir Austriaca.* 2000;32(2):49-51. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1563-2563.2000.00049.x>
 62. Klomp H.M., Steyerberg E.W., Habbema J.D., van Urk H. What is the evidence on efficacy of spinal cord stimulation in (subgroups of) patients with critical limb ischemia? *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):355-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2008.08.016>
 63. Deer T.R., Mekhail N., Provenzano D., Pope J., Krames E., Leong M., Levy R.M., Abejon D., Buchser E., Burton A., Buvanendran A., Candido K., Caraway D., Cousins M., Dejongste M., Diwan S., Eldabe S., Gatzinsky K., Foreman R.D., Hayek S., Kim P., Kinfe T., Kloth D., Kumar K., Rizvi S., Lad S.P., Liem L., Linderth B., Mackey S., McDowell G., McRoberts P., Poree L., Prager J., Raso L., Rauck R., Russo M., Simpson B., Slavin K., Staats P., Stanton-Hicks M., Verrills P., Wellington J., Williams K., North R. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation.* 2014;17(6):515-50. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12208>
 64. Brummer U., Condini V., Cappelli P., Di Liberato L., Scesi M., Bonomini M., Costantini A. Spinal cord stimulation in hemodialysis patients with critical lower-limb ischemia. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):842-7. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.172>
 65. Horsch S., Schulte S., Hess S. Spinal cord stimulation in the treatment of peripheral vascular disease: results of a single-center study of 258 patients. *Angiology.* 2004;55(2):111-8. <http://dx.doi.org/10.1177/000331970405500201>
 66. Huber S.J., Vaglienti R.M., Huber J.S. Spinal cord stimulation in severe, inoperable peripheral vascular disease. *Neuromodulation.* 2000;3(3):131-43. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1403.2000.00131.x>
 67. Kumar K., Toth C., Nath R.K., Verma A.K., Burgess J.J. Improvement of limb circulation in peripheral vascular disease using epidural spinal cord stimulation: a prospective study. *J Neurosurg.* 1997;86(4):662-9. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1997.86.4.0662>
 68. Petrakis I.E., Sciacca V., Broggi G. Spinal cord stimulation in critical limb ischemia of the lower extremities: our experience. *J Neurosurg Sci.* 1999;43(4):285.
 69. Reig E., Abejon D. Spinal cord stimulation: A 20-year retrospective analysis in 260 patients. *Neuromodulation.* 2009;12(3):232-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2009.00220.x>
 70. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg Spine.* 2004;100(3):254-67. <http://dx.doi.org/10.3171/spi.2004.100.3.0254>
 71. Bendersky D., Yampolsky C. Is spinal cord stimulation safe? A review of its complications. *World Neurosurg.* 2014;82(6):1359-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2013.06.012>
 72. Klomp H.M., Steyerberg E.W., van Urk H., Habbema J.D.F., ESES Study Group. Spinal cord stimulation is not cost-effective for non-surgical management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(5):500-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.11.013>
 73. Simpson E.L., Duenas A., Holmes M.W., Papaioannou D., Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(17). <http://dx.doi.org/10.3310/hta13170>
 74. Kumar K., Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med.* 2013;14(11):1631-49. <http://dx.doi.org/10.3310/hta1317010.1111/pme.12146>
 75. Atkinson L., Sundaraj S.R., Brooker C., O'Callaghan J., Teddy P., Salmon J., Semple T., Majedi P.M. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci.* 2011;18(10):1295-302. <http://dx.doi.org/10.3310/hta1317010.1016/j.jocn.2011.02.025>
 76. Kumar K., Rizvi S., Nguyen R., Abbas M., Bishop S., Murthy V. Impact of wait times on spinal cord stimulation therapy outcomes. *Pain Pract.* 2014;14(8):709-20. <http://dx.doi.org/10.3310/hta1317010.1111/papr.12126>

Spinal cord stimulation in treatment of patients with critical lower limb ischemia

Andrey V. Ashurkov¹, Evgeny A. Levin¹, Vladimir I. Murtazin¹, Roman S. Kiselev¹, Kirill Yu. Orlov¹, Alexey L. Krivoshapkin², Vladimir A. Shabalov²

¹ Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, 630055 Novosibirsk, Russian Federation

² European Medical Center, Moscow, Russian Federation

Corresponding author. Andrey V. Ashurkov, a_ashurkov@meshalkin.ru

Critical limb ischemia (CLI) is a state of substantial reduction of blood flow in the extremities, mostly due to severe obstruction of the arteries. In lower limbs, it produces severe pain after even a short distance walk (intermittent claudication) and/or skin ulcers or sores. Surgical revascularization is a "golden standard" in CLI therapy, but it is contraindicated or not accessible for a large proportion of patients, while the medical prognosis is poor for conservative therapy. This situation stimulated the development of alternative approaches, including spinal cord stimulation (SCS) and various methods of "indirect" revascularization. In this paper, the authors give a short description of the latest approaches and a detailed review of the SCS method, while paying special attention to the studies that demonstrate not only a palliative effect of SCS (pain reduction), but also clinically significant changes in the indicators of lower limb muscles blood supply. CLI is characterized with a "vicious circle": pain causes reduced mobility and changes in the preferred limb position, which in turn lead to edema triggering an increase of ischemia and further elevation of pain. The clinical effects of SCS in CLI patients are related both with pain relief leading to a break of this vicious circle, and with the direct vasodilatory effects of the stimulation itself. There are several possible biological mechanisms of these actions, but most probably the therapeutic actions of SCS arise from their combination. Examination of different opinions about the appropriateness of spinal cord stimulation in patients with CLI, including those related to the economic efficiency of the method, leads to the conclusion that the evidence on these issues is currently insufficient. The reviewed data demonstrate the need for further development of the CLI treatment methods and high urgency of this problem.

Keywords: critical lower limb ischemia; ischemic pain; intermittent claudication; spinal cord stimulation; amputation-free survival; pain relief; quality of life

Received 6 April 2017. Accepted 23 April 2017.

Funding: The study did not have sponsorship.

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

Copyright: © 2017 Ashurkov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

How to cite: Ashurkov A.V., Levin E.A., Murtazin V.I., Kiselev R.S., Orlov K.Yu., Krivoshapkin A.L., Shabalov V.A. Spinal cord stimulation in treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(2):29-42. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-29-42>