

Блокада с последующим нейролизисом чревного сплетения при хроническом болевом синдроме в верхнем этаже брюшной полости: эффективность и факторы, влияющие на нее

К.м.н., доц. М.С. БУРДЮКОВ^{1, 2*}, д.м.н., проф. М.И. ДАВЫДОВ¹, асс. И.Н. ЮРИЧЕВ^{1, 2}, д.м.н., проф. А.М. НЕЧИПАЙ², д.м.н., проф. М.Е. ИСАКОВА¹, д.м.н., проф. Б.И. ДОЛГУШИН¹

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Хронический абдоминальный болевой синдром (БС) сопровождается большинством онкологических заболеваний брюшной полости, а также встречается при болевой форме хронического панкреатита. Одной из малоинвазивной методик, разработанных с целью обезболивания, является нейролизис чревного сплетения под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-НЛ). Методика эффективна и безопасна. В данной работе исследованы возможности купирования БС и факторы, влияющие на результативность нейролизиса. **Цель** исследования — оценить факторы, влияющие на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ у пациентов с хроническим абдоминальным болевым синдромом верхнего этажа брюшной полости. **Материал и методы.** В исследование включены истории болезни 42 пациентов, страдающих от хронического БС в верхнем этаже брюшной полости, которым с целью его купирования было выполнено 60 интервенционных вмешательств ЭУС-НЛ под контролем эндоскопии. Перед ЭУС-НЛ, на следующий день, а также через 1, 2, 4 и 8 нед после его выполнения пациенты заполняли анкеты с визуальной аналоговой шкалой (ВАШ), в которых отмечали уровни интенсивности БС в соответствующие периоды времени. Анализ результатов анкетирования позволил уточнить возможные факторы влияния на эффективность ЭУС-НЛ, как несвязанные (клинические), так и связанные с особенностями выполнения нейролизиса. **Результаты.** Результаты многофакторного анализа (GeneralLinearModel) зависимости динамических изменений выраженности БС от клинических факторов показали, что исходное значение выраженности абдоминальной боли, измеренной в баллах ВАШ, в наибольшей степени зависимо от оцененного по шкале ECOG общего состояния пациента ($p=0,026$), а также от размеров опухолевого очага, обусловившего БС ($p=0,08$). Значения уровня боли в баллах шкалы ВАШ через 8 нед наиболее существенно различались среди пациентов разного возраста ($p=0,08$), а также у больных с разным характером заболевания, вызвавшего БС ($p=0,097$), тогда как влияние уровня тяжести состояния больного (ECOG) становилось незначимым ($p=0,2$). При проведении многофакторного анализа, в который вошли клинические данные и лечебные воздействия, установлено, что значимыми факторами, влияющими на снижение интенсивности БС, являются возраст ($p=0,0018$) и объем вводимого раствора нейролизиса (спирта) ($p=0,025$). **Выводы.** ВАШ, используемая для субъективной оценки выраженности БС, позволяет оценить эффективность ЭУС-НЛ и динамику БС после выполнения нейролизиса чревного сплетения. С учетом нерандомизированного характера проведенного исследования были сформулированы результаты, отражающие совокупность факторов, которые влияли на выраженность БС под влиянием ЭУС-НЛ. Установлено, что БС статистически значимо снижается по сравнению с исходным уровнем (до выполнения ЭУС-НЛ) на всем протяжении периода наблюдения, однако наблюдается статистически незначимая тенденция к постепенному увеличению интенсивности БС. На эффективность нейролизиса влияли такие клинические факторы, как диагноз, стадия опухолевого заболевания, тяжесть состояния пациента, оцененная по шкале ECOG, а также факт перенесенного в прошлом оперативного вмешательства на органах брюшной полости. Среди факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ, наиболее значимо влияли на эффективность последнего объем вводимого раствора анестетика, его вид (наропин продемонстрировал преимущества перед маркакаином), применение большего объема нейролизиса (этанол), а также факт билатерального введения раствора этанола при условии обязательной дополнительной инфльтрации зоны проекции чревных ганглиев.

Ключевые слова: болевой синдром, обезболивание, нейролизис, эндоскопическая ультрасонография.

The factors influencing dynamics of pain syndrome and the method for the assessment of the effectiveness of the coeliac plexus block with subsequent neurolysis in the patients presenting with chronic upper abdominal pain syndrome

M.S. BURDYUKOV^{1, 2}, M.I. DAVYDOV¹, I.N. YURICHEV^{1, 2}, A.M. NECHIPAI², M.E. ISAKOVA¹, B.I. DOLGUSHIN¹

¹Federal state budgetary institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²Federal state budgetary educational institution «Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Chronic abdominal pain syndrome (PS) is associated with the majority of the abdominal cavity cancers as well as with chronic pancreatitis. Neurolysis of the coeliac plexus under control of endoscopic ultrasonography (EUS-SPN) is one of the minimally invasive methods developed for palliation of pain. The method is quite safe and potentially effective. We investigated the possibility of using neurolysis for pain control with special reference to the factors influencing the effectiveness of this technique. **Aim.** The objective of the present study was to evaluate the factors influencing the dynamics of the severity of abdominal pain syndrome after EUS-CPN in the patients presenting with chronic pain syndrome in the upper abdominal cavity. **Materials and methods.** A total of 42 patients were

enrolled in the study during which 60 interventions using EUS-CPN were performed under the endosonographic control to alleviate the pain syndrome. The patients filled up the questionnaire containing the visual analog scale for pain assessment before EUS-CPN, on the day following the intervention, as well as 1, 2, 4, 6 weeks afterward. They were requested to report pain intensity at the respective time points. The analysis of the results of the questionnaire study taking into consideration the differences in response to standard EUS-CPN made it possible to identify the clinical factors influencing the effectiveness of the EUS-CPN procedure, both related and unrelated to the technical peculiarities of neurolysis. **Results.** The multifactorial analysis (General Linear Model) of the association between the dynamics of pain severity and the aforementioned clinical factors has demonstrated that the initial abdominal pain intensity measured in the scores of the visual analog scale (VAS) showed the most strong dependence on the general health status of the patients assessed based on the ECOG scale ($p=0.026$) and the size of the area affected by the neoplasm and responsible for PS ($p=0.08$). The differences in pain intensity measured in VAS scores within 8 weeks after EUS-SPN were especially well apparent between the patients of different age ($p=0.08$) and those belonging to different diagnosis groups ($p=0.097$), whereas the influence of the general health status evaluated from the ECOG scale was insignificant ($p=0.2$). The multifactorial analysis including the clinical factors and treatment manipulations revealed that the age ($p=0.0018$) and the volume of the neurolytic agent solution (ethanol) ($p=0.025$) were independently associated with the effectiveness of the procedure. **Conclusion.** The visual-analog questionnaire employed for the subjective evaluation of pain severity allows to estimate effectiveness of EUS-CPN and dynamics of pain syndrome severity after neurolysis of the coeliac plexus. Taking into account the non-randomized character of the present study, we arrived at the following conclusions as regards the totality of the factors that influence the severity of pain syndrome associated with EUS-CPN: the severity of pain syndrome significantly decreased throughout the whole study period showing, however, a non-significant tendency toward a gradual increase of pain. We revealed a number of the clinical factors that influenced the effectiveness of neurolysis including diagnosis, cancer stage, general health status of the patients estimated based on the ECOG scale, and the history of abdominal surgery, if any, performed in the preceding period. The following factors related to the specific technical features of the EUS-CPN procedure significantly affected the final outcome of the intervention: the last volume and the nature of the administered anesthetic (with naropin showing a higher efficiency than marcain), the use of the large volume of the neurolytic agent (ethanol), as well as bilateral injection of the ethanol solution with mandatory additional infiltration of the coeliac ganglia projection region.

Keywords: pain syndrome, pain management, endoscopic ultrasonography, coeliac plexus neurolysis, EUS-SCN.

Проблема хронической абдоминальной боли по-прежнему актуальна, так как десятилетия поиска путей ее окончательного решения не увенчались успехом. Наиболее часто хронический абдоминальный болевой синдром (ХАБС) встречается у онкологических больных на поздних стадиях заболевания, что существенно влияет на качество их жизни. Более 17 млн людей во всем мире страдают от боли при онкологических заболеваниях, 33% из их числа составляют пациенты после комплексного противоопухолевого лечения, 66% — больные с наличием отдаленных метастазов, 75—90% всех больных испытывают сильный и выраженный болевой синдром (БС) [1]. Интенсивная боль является одним из ведущих симптомов рака поджелудочной железы и большинства опухолей брюшной полости, встречается у 70—85% таких больных, а на поздних стадиях — почти в 100% случаев [2—4]. Ко времени госпитализации 90% пациентов испытывают боль различной интенсивности в животе, поясничной области или в обеих зонах [5], а выраженный БС отмечают 30—40% пациентов [6, 7].

Одним из первых и основных способов лечения БС является фармакологический. Всемирной организацией здравоохранения была предложена схема лечения, которая основывается на применении различных фармакологических обезболивающих средств — так называемая трехступенчатая схема обезболивания [8]. Однако ХАБС не всегда и не в достаточной мере удается контролировать фармакологическим способом.

Одной из применяемой во всем мире методикой, позволяющей дополнить эффект от энтераль-

ного и парентерального применения фармакологических средств, является блокада/нейролизис (НЛ) чревного сплетения, которую можно осуществлять чрескожно (под контролем ультразвука (УЗ) и компьютерной томографии (КТ), а также эндоскопическим способом (через заднюю стенку желудка под эндосонаографическим наведением и контролем). Устранение или облегчение БС способствует уменьшению дозировки или отказу от приема наркотических обезболивающих средств у пациентов с опухолями брюшной полости и при хроническом панкреатите, а также существенно влияет на качество жизни пациентов [9—12].

Эхолокация при трансгастральном эндоскопическом НЛ позволяет прецизионно визуализировать ганглии чревного сплетения, или анатомические ориентиры, указывающие на область расположения ганглиев. Метод лишен основных, свойственных чрескожному методу, недостатков, что позволяет безопасно и эффективно выполнять медикаментозную блокаду или НЛ чревного сплетения [13]. Основной эффект, посредством которого достигается обезболивание, заключается в развитии фиброза в зоне нервных волокон, отвечающих за проведение болевых импульсов [14].

К достоинствам НЛ чревного сплетения под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-НЛ) по сравнению с НЛ под контролем УЗ и КТ можно отнести:

- а) лучшую визуализацию иглы;
- б) лучшую ориентировку (доплеровское картирование) иглы относительно магистральных сосудов;

в) выполнение с навигацией и контролем в режиме реального времени;

г) введение иглы из просвета прилежащего к зоне интереса полого органа (желудка) по кратчайшему маршруту [15].

В метаанализе, проведенном E. Eisenberg, оценена эффективность и безопасность НЛ по результатам публикаций в 59 статьях, отображающих информацию о 1117 пациентах, перенесших чрескожный НЛ [16]. Отличные результаты были достигнуты в 89% случаев с полным эффектом, реализованным в течение первых 2 нед; у 90% пациентов, переживших 3 мес с момента выполнения НЛ, эффект был частичным, равно как и у 70% больных из числа умерших в ближайшие 3 мес. Основными побочными эффектами, возникшими после вмешательства, были боль в месте пункции (96%), диарея (44%), гипотензия (38%). Осложнения НЛ под контролем КТ были отмечены в 13 (2%) наблюдениях; из их числа в 1% случаев осложнения проявлялись неврологической симптоматикой (парестезии, парез нижних конечностей); другие серьезные осложнения были представлены случаями развития пневмоторакса, болью в плечевом поясе, грудной клетке, некупируемой икотой и гематурией. Летальных исходов, связанных с выполнением НЛ, отмечено не было.

Предпринимались попытки улучшения результатов ЭУС-НЛ. Не оправдались ожидания, связанные с применением «центрального» и билатерального введения раствора нейролитика — достоверные различия в длительности эффекта от ЭУС-НЛ (средняя продолжительность обезболивающего эффекта в сравниваемых группах составила 11 и 14 нед соответственно) отсутствовали. Полное исчезновение боли в сравниваемых группах отмечено у 2 из 29 и у 2 из 21 пациентов соответственно, уменьшение применения обезболивающих средств — у 9 из 29 и у 7 из 21 пациентов соответственно [11].

Однако публикаций, в которых отображены результаты комплексного анализа влияющих на эффективность эндоскопического трансгастрального НЛ клинических (не связанных с техникой и особенностями выполнения НЛ) и технических (связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ) факторов, в доступных источниках не обнаружено. В этой связи нами проведено исследование, направленное на изучение комплексного влияния различных факторов на эффективность ЭУС-НЛ.

Материал и методы

Цель исследования — оценить факторы, влияющие на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ у пациентов, страдающих от хрониче-

ского абдоминального БС в верхнем этаже брюшной полости.

Задачи исследования:

— оценить динамику изменения выраженности БС в различные сроки после выполнения ЭУС-НЛ в сравнении с исходным уровнем боли;

— оценить влияние различных клинических факторов на выраженность и продолжительность обезболивающего эффекта после выполнения ЭУС-НЛ;

— оценить влияние различных факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ, на выраженность обезболивающего эффекта после выполнения НЛ.

Дизайн исследования:

Исследование нерандомизированное (ретроспективный анализ), контролируемое.

Критерии включения: пациенты с ХАБС в верхнем этаже брюшной полости.

Критерии исключения: пациенты, у которых не удалось оценить эффективность ЭУС-НЛ в течение всего периода наблюдения (в связи со смертью или из-за выхода из-под наблюдения по другим причинам).

Статистический анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований», (ICH Guidelines). Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов Statistica и SPSS в отделе информационных технологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Перед ЭУС-НЛ, а также на следующий день, через 1, 2, 4, 8 нед после его выполнения, пациенты заполняли анкету, содержащую визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), в которой отмечали интенсивность БС.

В исследование включены истории болезни 42 пациентов, которым было выполнено 60 интервенционных вмешательств под контролем эндосонографии (ЭУС-НЛ) с целью купирования БС: 27 (64,3%) мужчин и 15 (35,7%) женщин в возрасте от 29 до 81 года (средний возраст $58,0 \pm 1,7$ года). Преобладали (40,5%) пациенты в возрасте 51—59 лет. Заболевания, обусловившие БС, были представлены большей частью запущенными злокачественными новообразованиями. Клиническая характеристика в зависимости от диагноза заболевания и стадии опухолевого поражения представлена в **табл. 1**.

При поступлении у всех пациентов определялся соматический статус в соответствии с критериями ECOG. Распределение пациентов в зависимости от тяжести их состояния было следующим: ECOG₁ — 6 (10%), ECOG₂ — 23 (38,3%), ECOG₃ — 27 (45%), ECOG₄ — 4 (6,7%).

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдений

Диагноз	n	Относительная частота, %	Стадия*	
			III, n (%)	IV, n (%)
ОГПЖ	15	35,7	4 (26,7)	11 (73,3)
ОТПЖ	16	38,1	3 (18,8)	13 (81,2)
ХП	7	16,6	—	—
РЖ	2	4,8	1 (50,0)	1 (50,0)
ОК	2	4,8	0	2 (100,0)
Всего	42	100,0	8 (23,0)	27 (77,0)

Примечание. * — для больных со злокачественными новообразованиями; ОГПЖ — опухоль головки поджелудочной железы; ОТПЖ — опухоль тела поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит; РЖ — рак желудка; ОК — опухоль Клацкина.

Таблица 2. Динамика выраженности БС за период наблюдения (в баллах)

Сроки контрольного анкетирования	n*	M±σ	ВАШ		p
			95% ДИ	предел	
До ЭУС-НЛ (ВАШ ₁)	60	77,1±15,0	73,2—81,0	45—100	<0,0001**
На 2-й день (ВАШ ₂)	60	24,6±28,2	17,3—31,9	0—100	2/3=0,18***; 2/4,5,6<0,001^
Через 1 нед (ВАШ ₃)	60	29,1±25,1	22,7—35,6	0—90	3/4,5,6<0,0001^
Через 2 нед (ВАШ ₄)	56	37,9±30,3	30,3—45,6	5—90	4/5,6<0,05^^
Через 4 нед (ВАШ ₅)	49	35,5±24,0	28,6—42,4	5—80	5/6=0,007^^^
Через 8 нед (ВАШ ₆)	49	37,3±24,6	30,3—44,4	5—90	—

Примечание. * — количество случаев выполнения ЭУС-НЛ у 42 больных, включенных в исследование — у ряда пациентов выполнено более одной процедуры НЛ (2—3), большая часть повторных ЭУС-НЛ была выполнена в связи с неэффективностью (недостаточной эффективностью) первичной/предыдущей процедуры на сроках 2-й и 4-й недели после предыдущего неэффективного ЭУС-НЛ; ** — по сравнению с результатами 2—6-го анкетирования; *** — по сравнению с результатами 3-го анкетирования; ^ — по сравнению с результатами 4—6-го анкетирования; ^^ — по сравнению с результатами 5—6-го анкетирования; ^^ — по сравнению с результатами 6-го анкетирования.

Результаты

В общей сложности у 42 больных, страдающих от обусловленного различными причинами хронического БС в верхнем этаже брюшной полости, было выполнено 60 процедур ЭУС-НЛ (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что после проведения ЭУС-НЛ выраженность БС значительно меняется в сторону уменьшения. Однако столь обнадеживающие обобщенные показатели скрывают в себе отдельные наблюдения пациентов, которым выполнение ЭУС-НЛ не принесло освобождения от мучительной боли, а интенсивность БС осталась на прежнем уровне. Небольшое число таких случаев в целом не ухудшает представленные в табл. 2 результаты статистического анализа, однако последние, по указанной причине, не отображают многообразия вариантов динамики БС после выполнения ЭУС-НЛ. Установлена закономерность, характерная для послеоперационного периода у всех пациентов, отметивших уменьшение или исчезновение боли в результате ЭУС-НЛ: начиная со 2-й недели от момента выполнения НЛ отмечается незначительная, постепенная эскалация выраженности БС, достигающая максимума к 8 нед. В то же время достоверность различий между достигнутым к каждому контрольному периоду (2, 4 и 8 нед) и исходным уровнями выраженности БС сохраняется.

Таким образом, наиболее выраженный эффект ЭУС-НЛ отмечается в ближайшие дни после выполнения этой процедуры, но со временем постепенно ослабевает. Несмотря на тенденцию к нарастанию БС к концу периода наблюдения, сохраняется статистически достоверное различие между исходной (до выполнения ЭУС-НЛ) интенсивностью БС и выраженностью боли в конце периода динамического наблюдения. Отмечено следующее:

- исходный уровень боли перед выполнением ЭУС-НЛ БС более чем у трети пациентов приближался к своему максимальному пределу;

- в середине периода наблюдения после выполнения ЭУС-НЛ пациентов с выраженным БС не было;

- к концу периода наблюдения после выполнения ЭУС-НЛ у ряда пациентов БС восстановился, приближаясь по своей выраженности к его исходному уровню, однако доля таких случаев в структуре клинических наблюдений была более чем 10-кратно меньшей по сравнению с изначальной.

Влияние различных клинических факторов на динамику БС после выполнения ЭУС-НЛ

Проведен анализ влияния на выраженность БС таких клинических факторов, как пол, возраст, диагноз, стадия заболевания (у пациентов с опухолевыми поражениями), факт перенесенного в прошлом

Таблица 3. Динамика выраженности БС в зависимости от клинических факторов влияния

Фактор	Градация	n	Динамика ВАШ, баллы (M±σ)						p
			ВАШ ₁	ВАШ ₂	ВАШ ₃	ВАШ ₄	ВАШ ₅	ВАШ ₆	
Пол	Мужчины	40	76,5±16,3	22,4±26,6	22,3±18,2	39,1±29,2	35,6±23,6	36,7±24	0,002 ³
	Женщины	20	78,3±12,4	29±31,4	43±31,2	35±27,2	35,3±25,7	38,8±26,7	
Возраст, годы	до 40	5	58,0±7,6	4,0±5,5	20,0±10,0	40,0±25,2	42,0±16,0	45,0±13,2	0,0028 ¹
	40—59	31	81,5±14,7	28,9±30,7	31,6±25,0	46,3±30,2	44,8±24,7	46,4±26,1	0,032 ⁴
	≥60	24	75,4±13,4	23,3±26,1	27,9±27,4	25,5±22,5	21,6±18,3	23,4±18,3	0,0034 ⁵ 0,0048 ⁶
Диагноз	ОГПЖ	23	79,6±13,6	30,7±29,2	36,1±28,4	46,9±31,3	37,2±26,9	38,4±25,3	0,04 ¹
	ОТПЖ	20	78,8±13,8	23,8±29,5	27,8±27,2	25,3±24,9	28,1±23,0	29,2±24,4	>0,05 ^{2,3}
	ОК	4	87,5±14,4	38,8±41,7	27,5±14,4	66,3±21,4	68,3±16,1	75,0±15,0	0,029 ⁴
	ХП	10	65,0±14,7	12,5±14,4	21,5±13,3	34,0±21,6	38,0±16,0	39,5±15,4	0,01 ⁵
	РЖ	3	73,3±20,8	5,0±5,0	13,3±15,3	26,7±15,3	27,5±24,8	35,0±36,4	0,05 ⁶
Стадия опухоли	III	13	73,8±14,5	24,6±14,5	38,8±32,7	35,9±29,1	29,4±27,8	30,0±27,3	>0,05
	IV	38	80,7±14,2	27,8±33,1	27,5±23,8	38,9±30,4	35,6±25,5	37,9±26,6	
Операции на органах живота в прошлом	нет	46	76,3±15,1	20,8±26,2	26,7±22,3	37,6±27,2	36,0±22,1	37,5±23,5	0,06 ²
	да	14	70,6±15,0	37,1±31,7	37,1±32,3	39,5±34,4	33,3±32,8	36,7±30,7	
Размер патологического очага, мм	<30	12	84,2±8,5	42,9±36,9	36,3±34,8	29,0±30,3	30,5±25,9	33,5±27,1	0,08 ² >0,05 ^{1,3-6}
	30—39	16	78,4±14,6	26,9±29,4	31,6±28,7	44,0±34,8	34,6±28,6	35,4±28,3	
	40—49	9	79,4±7,3	20,0±16,3	33,8±22,0	46,9±27,9	42,1±28,3	42,1±28,3	
	≥50	11	70,9±18,0	14,1±11,4	22,7±17,9	28,0±18,9	30,0±18,9	31,1±19,0	
Длительность БС, нед	1—4	22	76,1±16,5	29,5±30,9	35,5±29,4	42,9±29,2	39,4±26,5	42,8±28,2	>0,05 ¹⁻⁶
	5—16	17	83,2±13,0	23,5±29,0	25,9±24,8	39,4±33,4	34,2±26,6	35,0±26,4	
	≥17	21	73,1±13,9	20,2±24,7	25,2±19,6	31,3±22,8	32,5±20,1	33,6±19,3	
ECOG	1	6	60,0±8,4	5,0±5,5	18,3±9,8	35,0±25,7	36,7±19,4	39,2±18,6	1=0,0001; 2=0,0003; 3=0,01; 4-6>0,05
	2	23	74,1±13,1	20,0±18,8	27,2±23,1	32,7±20,6	30,3±16,3	31,8±18,5	
	3	27	80,9±14,7	25,2±30,0	27,6±22,9	40,6±33,1	37,1±27,9	38,6±27,6	
ECOG ВАШ исходный	4	4	93,8±4,8	76,3±25,0	67,5±38,6	60,0±43,6	55,0±43,3	60,0±43,6	0,0001 ¹
	41—60	11	—	10,5±12,3	21,8±23,3	34,0±24,1	31,1±22,2	31,7±22,9	0,0003 ²
	61—80	28	—	20,2±17,9	29,4±23,8	37,8±26,2	36,6±23,3	38,6±22,7	0,01 ³
	81—100	23	—	26,3±27,8	32,4±27,5	40,0±33,6	36,4±26,8	38,6±28,4	>0,05 ⁴⁻⁶ 0,02 ² >0,05 ³⁻⁶

Примечание. Здесь и в табл. 4: 1,2,3,4,5,6 — статистическая достоверность при сравнении исходных данных (ВАШ₁) и результатов ВАШ₂₋₆ соответственно.

оперативного вмешательства на органах живота, причина БС, исходное общее состояние пациента (ECOG), исходная выраженность БС (ВАШ) и т.д. (табл. 3). В 60 наблюдениях сравнили средние значения выраженности БС, оцениваемого в динамике с помощью ВАШ — до выполнения ЭУС-НЛ (ВАШ₁), на следующий день после ЭУС-НЛ (ВАШ₂), через 1 нед (ВАШ₃), через 2 нед (ВАШ₄), через 4 нед (ВАШ₅), через 8 нед (ВАШ₆) после ЭУС-НЛ — в разных условных группах пациентов, организованных по характерным для этих групп клиническим особенностям (полу, возрасту, диагнозу и т.д.).

Исходные значения интенсивности БС у лиц обоих полов не различались. В динамике существенных различий интенсивности БС, зависящих от пола больных, не установлено, за исключением того, что при оценке БС через 1 нед после ЭУС-НЛ (ВАШ₃) у

женщин, в отличие от мужчин, отмечено нарастание прежде сопоставимой интенсивности БС, при этом различие в уровнях БС у пациентов разного пола стало достоверным (43 балла у женщин, против 23 баллов у мужчин, $p < 0,05$).

Исходные ВАШ-оценки интенсивности БС в условных группах, сформированных по признаку возраста больных, статистически не различались ($p > 0,05$), однако в немногочисленной группе из 5 больных моложе 40 лет исходное среднее значение ВАШ₁ было заметно меньшим (58 баллов), чем в других возрастных группах. В этой же группе наблюдений сразу после выполнения ЭУС-НЛ (ВАШ₂) отмечено достоверно большее ($p < 0,05$) снижение интенсивности БС и, соответственно, наименьшее в сравнении с другими возрастными группами среднее значение ВАШ-оценок (4 балла). В наблюдени-

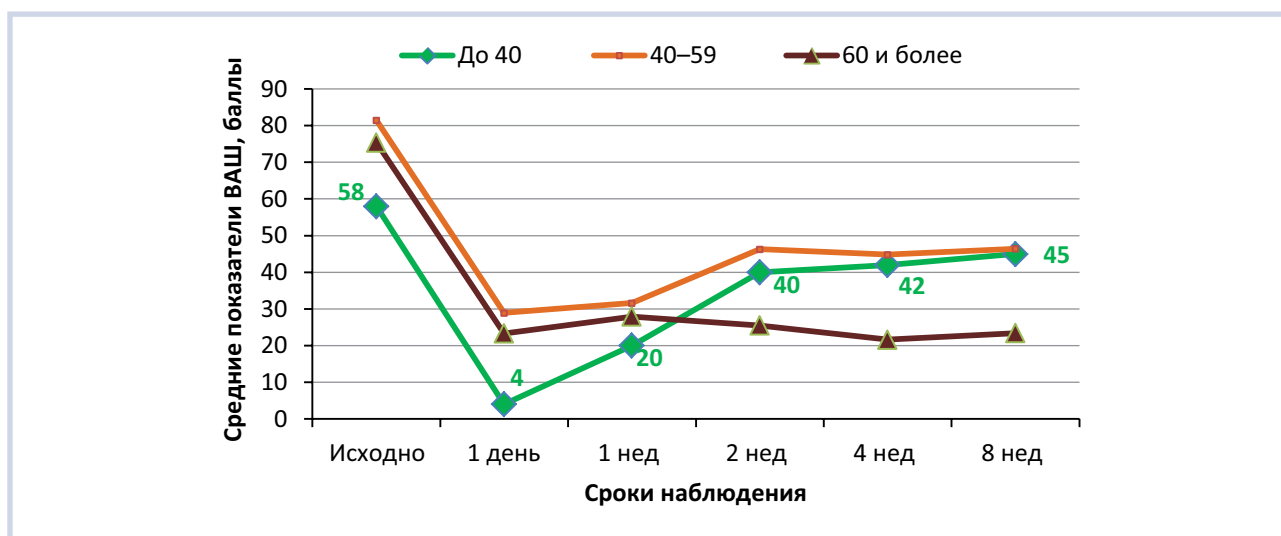


Рис. 1. Динамика выраженности БС в зависимости от возраста пациентов.

ях больных старше 60 лет средние значения ВАШ (21–27 баллов) на всех контрольных сроках после ЭУС-НЛ (ВАШ₂₋₆) свидетельствовали о достигнутом выраженном обезболивании, а средние значения показателей ВАШ₄₋₆ были достоверно ниже ($p < 0,05$) аналогичных значений у пациентов других возрастных диапазонов. Таким образом, результаты анализа достоверно свидетельствуют о влиянии возраста больных на интенсивность БС и на динамику обезболивающего эффекта после выполнения ЭУС-НЛ (см. табл. 3, рис. 1).

Исходные значения интенсивности БС в сформированных по признаку диагноза заболевания в условных группах статистически не различались ($p > 0,05$), однако в группе из 4 больных с опухолью Клацкина (ОК) и в группе из 10 больных с хроническим панкреатитом (ХП) установлены наибольшие и наименьшие средние значения ВАШ₁ (87,5 и 65 баллов соответственно). При анализе динамики интенсивности БС у больных с ОК (после достоверного снижения выраженности БС до уровня 27 баллов к исходу 1-й недели от момента выполнения ЭУС-НЛ), через 2 нед (ВАШ₂) было отмечено значительное прогрессивное и достоверное повышение интенсивности боли от 27 до 67 и, в дальнейшем (ВАШ₅₋₆), до 75 баллов ВАШ ($p < 0,05$). В то же время в наблюдениях больных ХП и раком желудка (РЖ) после достижения выраженного обезболивающего эффекта, продолжительностью до 2 нед, через 2 нед отмечено более умеренное, но также достоверное ($p < 0,05$) повышение интенсивности БС от 12 до 39 и от 5 до 37 баллов соответственно. Среди пациентов с опухолью тела поджелудочной железы (ОТПЖ) достигнуто наиболее устойчивое, удерживающееся с 1-го дня после ЭУС-НЛ в течение всего периода наблюдения (8 нед) снижение интенсивности БС, выразившееся

в достоверно ($p < 0,05$) наиболее низких (23,8–29,2 балла) значениях ВАШ₂₋₆. Средние уровни выраженности БС во всех группах, сформированных по основным клиническим признакам (за исключением больных с ОК), к истечению 8 нед от момента выполнения ЭУС-НЛ не превышали 40 баллов ВАШ. Динамика обезболивающего эффекта ЭУС-НЛ в зависимости от диагноза основного заболевания, сопровождающегося БС в верхнем этаже брюшной полости, представлена в табл. 2 и на рис. 2.

У больных с установленной IV стадией злокачественных новообразований (вне зависимости от иных особенностей опухолевого поражения: локализация, размеры опухоли и т.д.) практически в течение всего периода наблюдения средние значения выраженности БС были недостоверно ($p > 0,05$) выше, чем у больных с III стадией заболевания. В группе больных, перенесших в прошлом операции на органах живота, сразу после ЭУС-НЛ наблюдали тенденцию к меньшей интенсивности снижения БС, однако в конце периода наблюдения различия исчезли (см. табл. 3). У больных со злокачественными опухолями динамика интенсивности боли в зависимости от размеров патологического очага достоверно не отличалась на протяжении всего периода наблюдения, но в случаях с опухолями небольших размеров искомое снижение интенсивности боли достигалось в более поздние сроки, чем у больных с большими опухолями (см. табл. 3, рис. 3).

Таким образом, стадия заболевания у онкологических больных, факт операции на органах живота в анамнезе, размер патологического очага и длительность БС связаны с динамикой БС (ВАШ₁₋₆) после выполнения ЭУС-НЛ не значимо ($p > 0,05$).

Исходные уровни выраженности БС (ВАШ₁) с высокой достоверностью отображали его зависи-

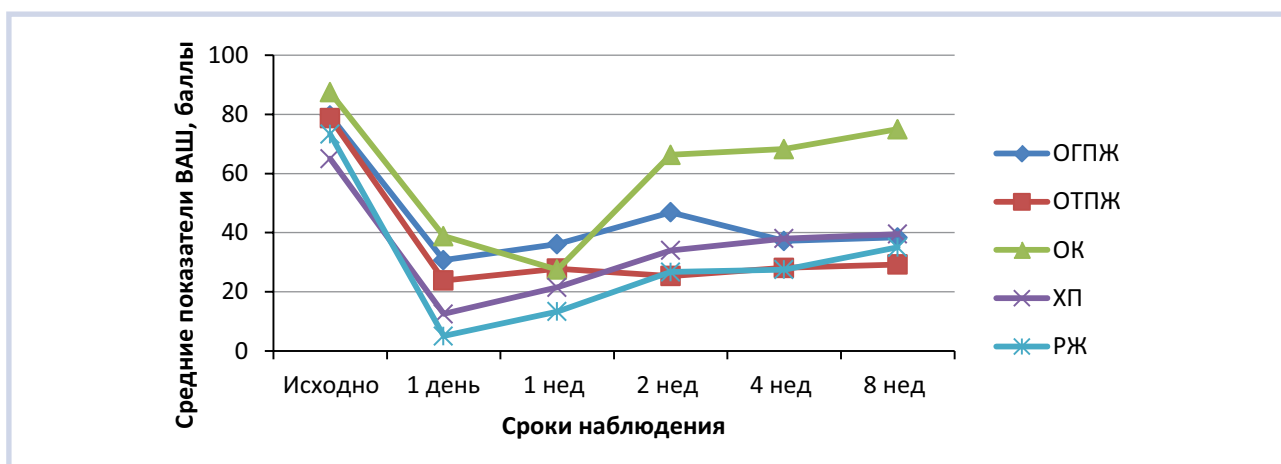


Рис. 2. Динамика выраженности БС в зависимости от диагноза основного заболевания.

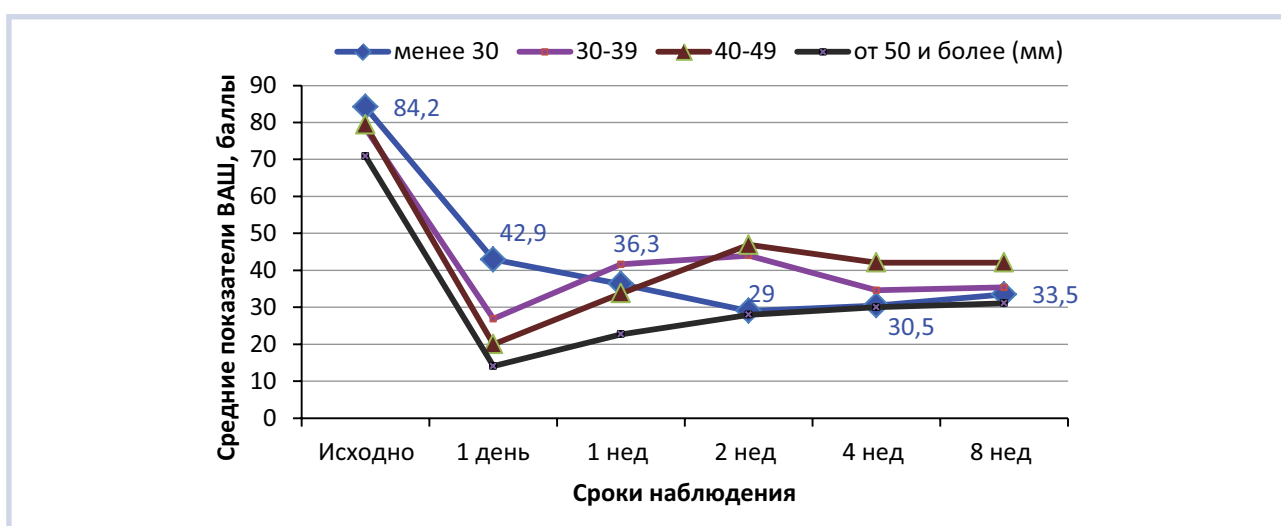


Рис. 3. Динамика выраженности БС в зависимости от размеров патологического очага.

мость от общего состояния пациентов, оцениваемого по ECOG ($p < 0,01$). Динамика ВАШ у пациентов с ECOG₁₋₃ через 2 нед и позднее в течение всего периода наблюдения (ВАШ₄₋₆) была сопоставимой (снижение и персистенция достигнутого уровня БС в пределах диапазона 30—40 баллов), и только у больных с ECOG₄ уровни интенсивности БС были достоверно выше ($p < 0,05$) на всем протяжении периода наблюдения (ВАШ₂₋₆). Динамика обезболивающего эффекта ЭУС-НЛ в зависимости от исходного общего состояния больных, страдающих от БС в верхнем этаже брюшной полости, представлена в табл. 3 и на рис. 4.

Достоверность различий p рассчитывалась на всю группу (на всю совокупность градаций внутри группы: пол — 2 градации признака, возраст — 3 градации, диагноз — 5 градаций, ECOG — 4 градации и т.д.). Таким образом, проведенный многофакторный анализ показал: на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ достоверно

($p < 0,05$) влияли лишь отдельные из числа изученных клинических факторов, не связанных с особенностями проводимого лечения:

- тяжесть исходного общего состояния пациентов (ECOG);
- диагноз заболевания, ставшего причиной хронического БС в верхнем этаже брюшной полости;
- возраст пациентов.

Результаты многофакторного анализа (General Linear Model) зависимости динамики выраженности БС от клинических факторов показали, что исходное значение показателя ВАШ в наибольшей степени отражает ECOG ($p = 0,026$). Динамика уровня БС после ЭУС-НЛ в наибольшей степени показательна в группе сравнения ECOG ($p = 0,002$) и в группе сравнения размеров патологического очага, ставшего причиной БС ($p = 0,08$). Динамика уровня БС через 8 нед (ВАШ₈) наиболее показательна в зависимости от возраста пациентов ($p = 0,08$) и в группах сравнения относительно диагноза заболевания,

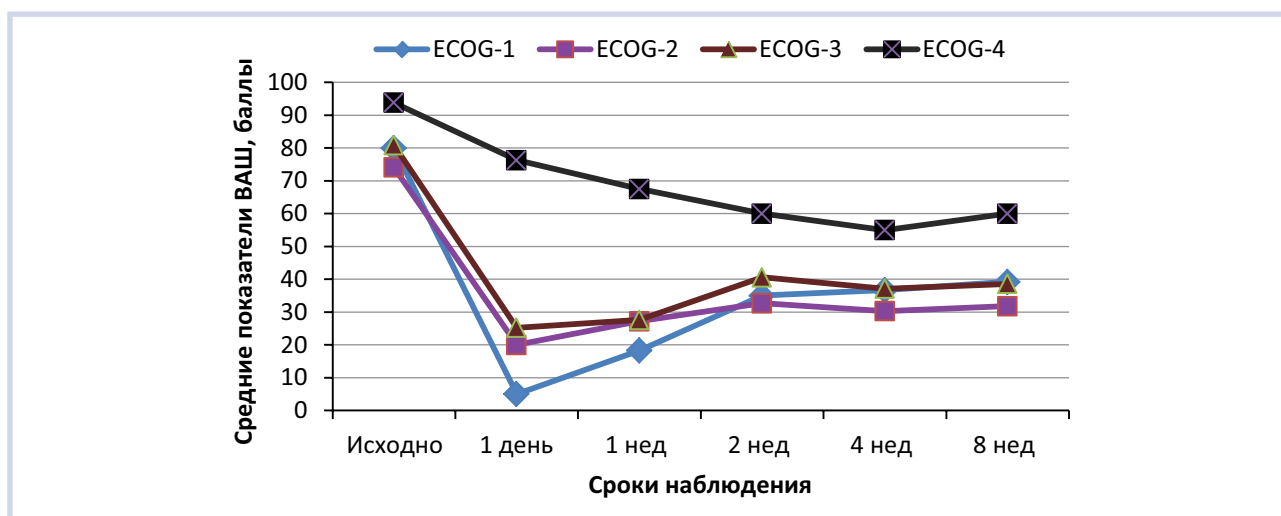


Рис. 4. Динамика выраженности БС в зависимости от тяжести общего состояния больных.

ставшего причиной БС ($p=0,097$), тогда как влияние ECOG к контрольному периоду 8 нед после выполнения ЭУС-НЛ становилось незначимым ($p=0,2$).

Влияние на динамику БС факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ

Изучено влияние особенностей выполнения ЭУС-НЛ на выраженность БС, в том числе применяемых анестетиков и их дозировки, объема вводимого нейролитика, билатерального введения раствора нейролитика, факта местного применения глюкокортикоидов и т.д. В табл. 4 представлена динамика выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ в 60 наблюдениях.

При сравнении анестетиков (рис. 5) применение маркаина показало меньшее, чем нарופן, снижение уровня БС, однако различия были статистически недостоверны на всех сроках наблюдения ($p>0,05$), за исключением контроля через 1 нед после ЭУС-НЛ ($p=0,014$).

Значимое влияние на снижение интенсивности БС имел объем использованного раствора анестетика. Наилучшие результаты (в пределах средних значений уровня БС по ВАШ) были достигнуты при высоких дозах (25–45 мл) раствора анестетика (как маркаина, так и нарпина): различия в динамических значениях уровней БС для означенных анестетиков составили 11–12 баллов ВАШ ($p>0,05$) — рис. 6.

Локальное применение триамцинолона не оказало влияния на эффективность обезболивания (см. табл. 4).

При анализе эффективности методики ЭУС-НЛ в зависимости от объема введенного спирта (рис. 7) установлено, что достоверно ($p<0,05$) лучшие результаты стабильно достигались при введении больших объемов (≥ 45 мл) раствора этанола; при низких объемах раствора спирта (15–20 мл) возвращение

боли до значительных уровней происходило в течение ближайших 2 нед и требовало повторного выполнения трансгастрального НЛ.

Мы избегали применения нейролитика (спирт) у пациентов с ХП, ограничиваясь при выполнении интервенционного обезболивания (блокады чревного сплетения) введением растворов анестетика. Однако в 30% таких случаев из-за неэффективности блокады и стойко персистирующего БС на высоких уровнях ВАШ, раствор этанола был применен для выполнения НЛ чревного сплетения. Однако такая практика была скорее исключением из правил, чем закономерностью. Результаты ЭУС-НЛ у таких пациентов достоверно отличаются от групповых ($p=0,00001$).

После билатерального введения раствора этанола снижение уровня БС было достоверно ($p<0,05$) большим, чем при обычной медикаментозной инфльтрации зоны чревного ствола (рис. 8).

Кроме того, в небольшом числе клинических наблюдений ($n=6$) выполнялось билатеральное введение раствора нейролитика без обычной инфльтрации раствором спирта области чревного ствола: обезболивающий эффект был хуже ($p>0,05$) (рис. 9).

При проведении многофакторного анализа, учитывающего влияние на результаты ЭУС-НЛ клинических факторов и особенностей выполнения этой интервенционной малоинвазивной процедуры, установлено, что факторами, значимо влияющими на снижение интенсивности БС, являются возраст пациентов ($p=0,0018$) и объем вводимого в зону интереса раствора нейролитика ($p=0,025$).

Низкий уровень ($14,4\pm 11,0$ балла, $n=9$) ВАШ (высокий уровень обезболивания) к окончанию периода динамического наблюдения (8 нед после ЭУС-НЛ) достигнут у пациентов в возрасте 60 лет и стар-

Таблица 4. Динамика выраженности БС в зависимости от особенностей выполнения ЭУС-НЛ

Показатель	Градация	n	Динамика ВАШ, баллы (M±σ)						p
			ВАШ ₁	ВАШ ₂	ВАШ ₃	ВАШ ₄	ВАШ ₅	ВАШ ₆	
Анестетик	Наропин	45	76,2±16,1	20,4±26,5	23,7±21,3	36,3±29,2	33,4±24,6	35,4±24,9	0,014 ³
	Маркаин	12	78,3±12,1	27,1±20,9	42,9±30,8	40,5±27,3	39,4±20,1	41,1±23,2	
Доза наропина, мл	10—20	16	75,0±15,7	24,7±31,1	25,9±23,3	45,7±29,5	40,4±21,6	43,5±20,0	0,7 ¹
	25—45	29	76,9±16,6	18,1±23,9	22,4±20,4	31,3±28,1	29,6±25,7	31,0±26,5	0,12 ⁴ 0,2 ⁵ 0,15 ⁶
Доза маркаина, мл	10—15	7	76,4±15,5	29,3±26,5	56,4±32,2	47,0±27,3	43,0±25,4	46,0±29,7	0,068 ³
	20—45	5	81,0±5,5	24,0±11,4	24,0±16,7	34,0±28,8	35,0±12,9	35,0±12,9	
Повторное введение анестетика	Нет	42	78,0±14,7	24,0±27,5	27,5±22,1	37,7±28,3	34,1±23,7	35,3±23,1	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	18	75,0±15,9	25,8±30,4	33,1±31,2	38,5±29,7	38,4±25,2	41,6±27,8	
Повторное введение наропина	Нет	34	77,9±15,4	21,5±27,2	23,8±20,9	36,7±29,6	33,8±25,1	35,2±24,5	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	11	70,9±17,7	17,3±25,3	23,2±23,5	35,0±29,1	32,2±24,3	36,1±27,6	
Повторное введение маркаина	Нет	6	76,7±14,0	24,2±15,0	42,5±25,6	45,0±25,2	36,7±15,3	36,7±15,3	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	6	80,0±11,0	30,0±26,8	43,3±37,8	37,5±30,6	40,8±23,3	43,3±27,3	
Введение спирта	Нет	9	66,1±18,8	17,8±29,9	32,2±31,1	34,3±23,5	38,6±14,4	40,7±13,0	0,0016 ¹
	Да	51	79,0±13,6	25,8±28,0	28,6±24,2	38,5±29,2	35,0±25,4	36,8±26,1	>0,05 ²⁻⁶
Объем раствора спирта, мл	15—20	9	76,7±9,0	21,1±10,8	31,7±18,5	56,7±25,4	53,6±16,8	55,7±16,9	>0,05 ¹ 0,089 ² 0,041 ³ 0,018 ⁴ 0,05 ⁵ 0,049 ⁶
	30—40	16	81,3±7,6	38,4±35,0	39,7±30,5	45,3±31,3	37,7±27,2	40,0±27,4	
	≥45	26	78,5±17,4	19,6±25,3	20,8±18,8	27,8±25,7	27,5±24,0	28,9±25,1	
Введение триамцинолона	Нет	43	77,4±14,9	24,4±28,6	26,5±25,1	33,8±27,9	32,8±25,9	34,9±26,9	>0,05 ¹⁻⁶
	Есть	17	76,2±15,8	25,0±27,8	35,9±24,4	49,3±27,6	43,8±15,1	45,0±14,0	
Билатеральное введение лекарственных средств	Нет	15	70,0±13,4	18,0±23,1	30,0±23,1	45,0±21,2	47,5±16,3	49,6±15,6	0,034 ¹
	Есть	45	79,4±14,9	26,7±29,5	28,9±25,9	35,6±30,3	30,7±25,1	32,4±26,0	>0,05 ²⁻⁴ 0,026 ⁵ 0,025 ⁶
Медикаментозная инфильтрация зоны чревного ствола	Нет	6	86,8±8,6	50,8±32,9	43,3±20,7	63,3±26,6	55,0±17,3	55,0±17,3	0,13 ¹
	Есть	53	76,0±15,5	21,3±26,5	27,2±25,2	34,0±26,8	33,8±23,9	35,8±24,7	0,014 ² 0,13 ³ 0,014 ⁴ 0,09 ⁵ 0,14 ⁶

ше при применении большого (25—45 мл) объема раствора анестетика (наропин) против (35±23,9 балла, n=5) такового при меньшем (10—20 мл) объеме раствора наропина (p=0,045). В то же время у пациентов моложе 60 лет такие различия к концу периода наблюдения были менее выражены: 48,8±16,6 балла ВАШ (n=8) против 41,0±28,3 балла (n=15). У 10 больных в возрасте от 60 лет и старше при большом (≥45 мл) объеме примененного раствора этанола к концу периода наблюдения достигнуты наименьшие средние уровни ВАШ (16±10,5 балла) — наибольший обезболивающий эффект. В группе из 6 больных после введения среднего (30—40 мл) объема раствора этанола среднее значение уровня ВАШ составило 20±8,9 балла, тогда как при небольшом (15—20 мл) объеме введенного спирта обезболивающий эффект был минимальным — 55,0±22,9 балла ВАШ.

Среди пациентов моложе 60 лет средний уровень ВАШ к 8-й неделе динамического наблюдения составил 39,6±29 балла при большом (≥45 мл) объеме использованного раствора нейrolитика, при среднем объеме (30—40 мл) — 56,3±14,0 балла, при малом объеме (15—20 мл) — 57,1±26,3 балла ВАШ. Следовательно, у пациентов старшего возраста при применении в ходе выполнения ЭУС-НЛ больших объемов растворов наропина (25—45 мл) и этанола (≥45 мл), через 8 нед после выполнения НЛ следует ожидать заведомо лучших результатов независимо от исходного уровня выраженности БС.

Выводы

На основании анализа результатов субъективной оценки пациентами выраженности БС по ВАШ

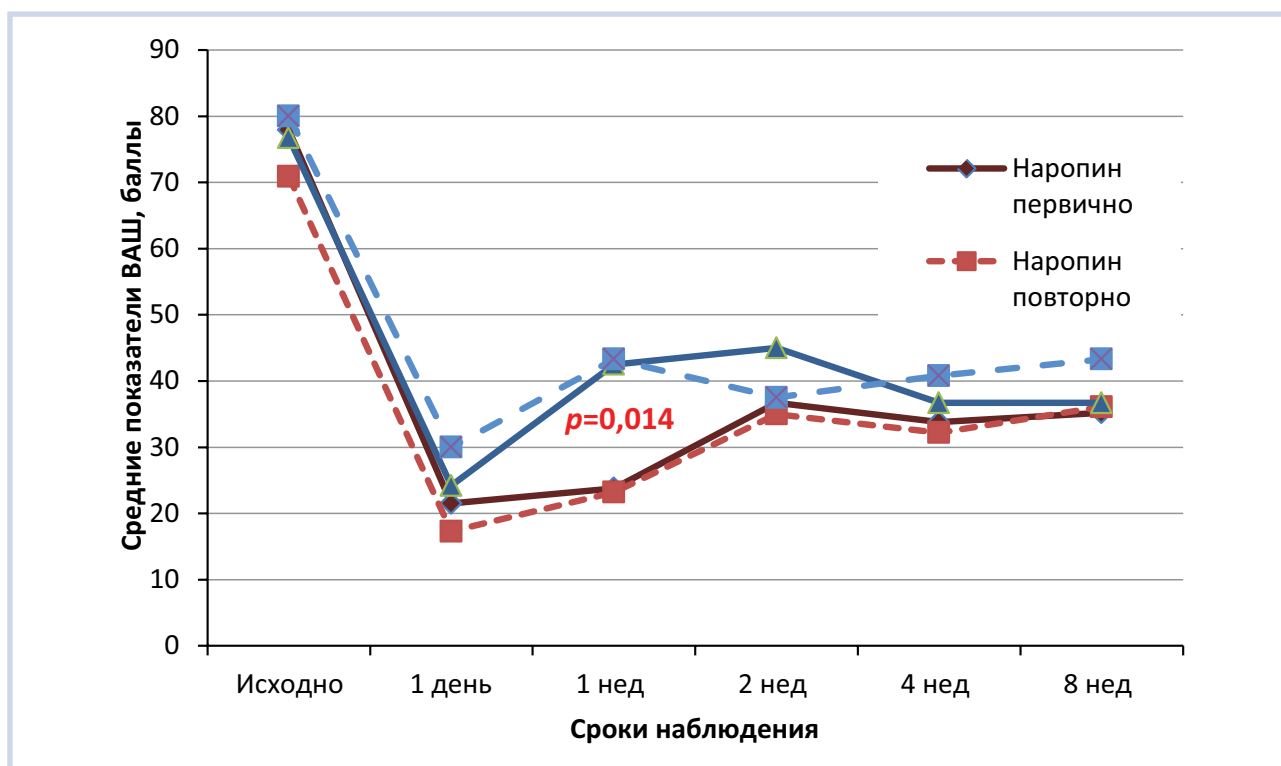


Рис. 5. Динамика выраженности БС в зависимости от типа примененного анестетика.

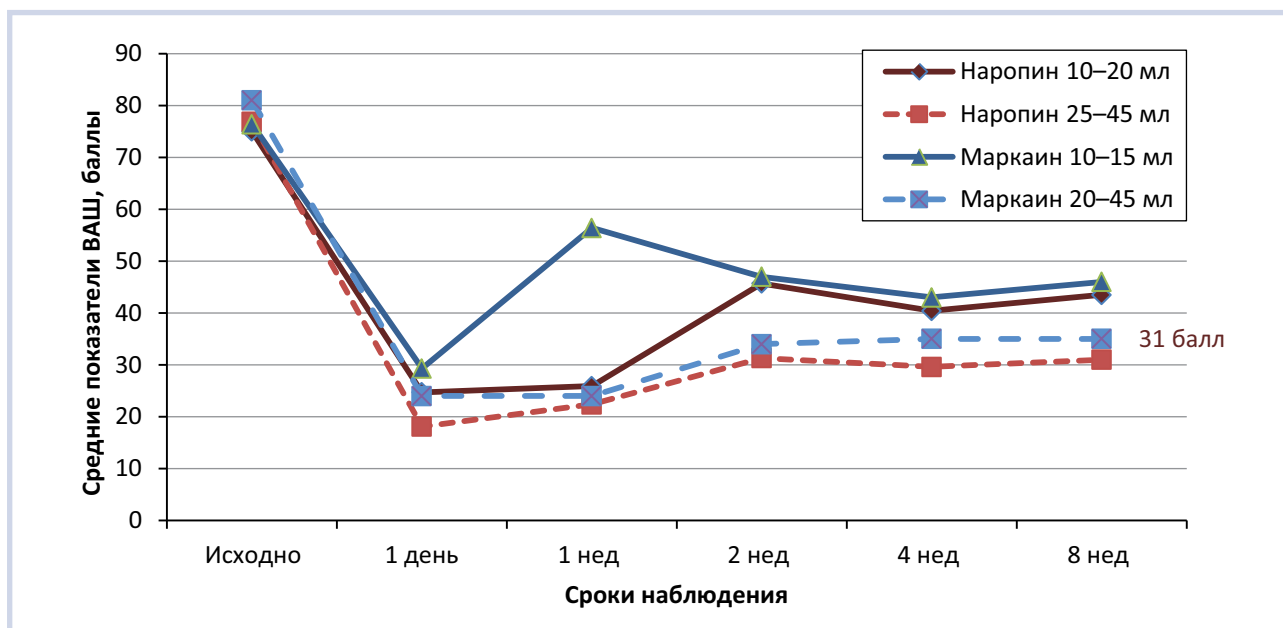


Рис. 6. Динамика выраженности БС в зависимости от объема примененного анестетика.

оценена динамика интенсивности последнего в разные сроки после выполнения ЭУС-НЛ. С учетом нерандомизированного характера проведенного исследования, были получены результаты, отражающие влияние на интенсивность БС и на продолжительность достигнутого уровня обезболивания сово-

купности факторов, среди которых ряд клинических (пол, возраст, ECOG, т.д.) и ряд факторов, связанных с особенностями выполнения трансгастрального НЛ. Обнаружены следующие закономерности.

1. ЭУС-НЛ приводит к стиханию БС практически всегда, но в разной степени и с различной про-

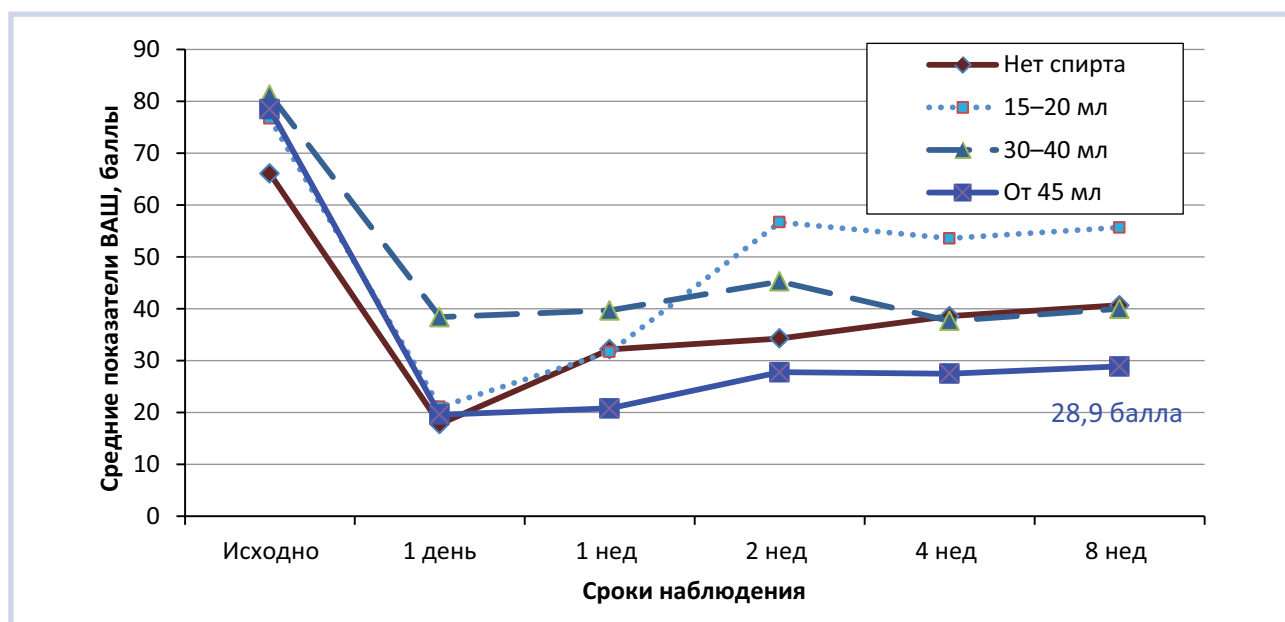


Рис. 7. Динамика выраженности БС в зависимости от объема введенного нейролитика.

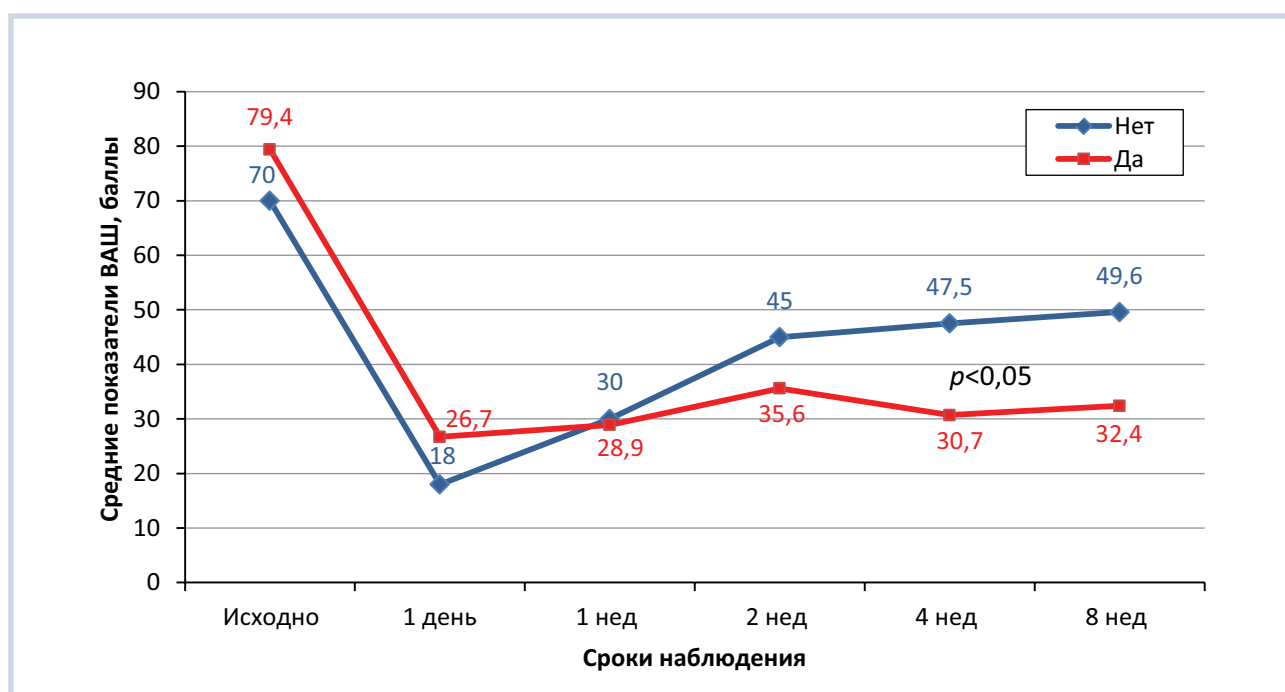


Рис. 8. Динамика БС в зависимости от факта дополнительного билатерального введения раствора нейролитика.

должительностью персистенции достигнутого обезболивающего эффекта.

2. В ближайшие сроки после ЭУС-НЛ (ВАШ₂₋₄) интенсивность БС достоверно ($p < 0,05$) снижается по сравнению с исходной, однако при этом БС имеет тенденцию ($p > 0,05$) к постепенному усилению интенсивности в более поздние сроки (ВАШ_{5,6}).

3. Выявлены наиболее типичные сценарии динамики БС после проведения ЭУС-НЛ, знание которых позволяет при планировании трансгастрального НЛ моделировать варианты «поведения» БС после выполнения ЭУС-НЛ.

4. На эффективность ЭУС-НЛ влияют такие факторы (из числа клинических), как диагноз основного заболевания, стадия опухолевого пора-

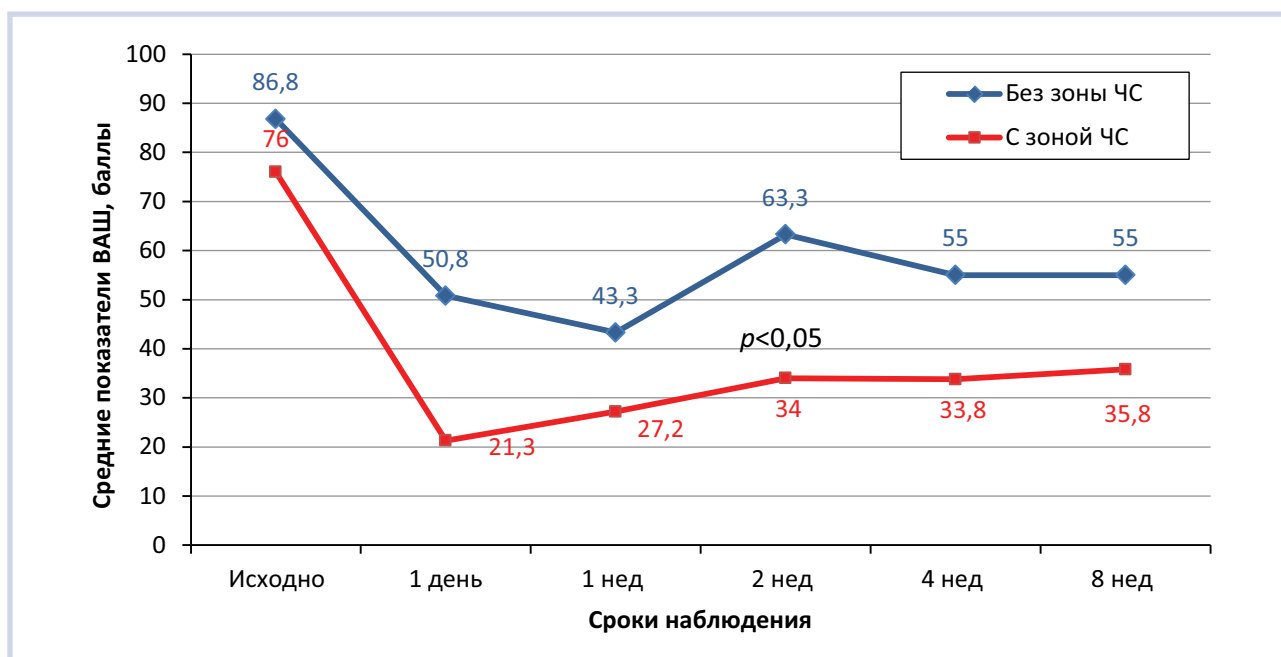


Рис. 9. Динамика БС после билатерального введения раствора нейрוליтика с/без спиртовой инфильтрации зоны чревного ствола.

жения (у онкологических больных), общее состояние пациента, оцениваемое по шкале ECOG, а также факт перенесенного в прошлом хирургического вмешательства на органах брюшной полости.

5. Значимое влияние на искомый результат ЭУС-НЛ оказывают особенности выполнения лечебного вмешательства: вид анестетика (эффект от

применения наропина превосходит таковой от маркаиана), достаточный объем вводимого раствора анестетика, достаточный объем вводимого раствора нейрוליтика (этанол), а также факт дополнительно билатерального введения раствора этанола при обязательной спиртовой инфильтрации зоны расположения нервных ганглиев чревного сплетения.

ЛИТЕРАТУРА

- Mantyh P, Clohisy D, Koltzenburg M, Hunt S. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):201-209.
- Гарин А.М., Базин И.С. *Злокачественные опухоли пищеварительной системы*. Инфомедиа Паблишерз; 2003.
- Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2002;(1):39-42.
- Mayer E, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381-396.
- Grover M, Drossman D. Functional abdominal pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):391-398.
- Mayerle J, Hoffmayster, Witt H, Lerkh M, Mössner J. Chronic pankreatit-Opredeleniye, etiology, inspection and Dtsch. *Arztebl Int*. 2013;110(22):387-393. doi:10.3238/arztebl.2013.0387
- Todd K, Reber A. Prognostic considerations in Pancreatic cancer. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer*. Ch. 17. 2001:274.
- The three-stage scheme of anesthesia in cancer, the recommended WHO. «Cancer Pain Relief»*, WHO; 1986.
- Penman I. Coeliac plexus neurolysis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(5):761-766.
- Penman I, Rösch T. EUS 2008 Working Group EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided celiac plexus neurolysis/block (with video). *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2 Suppl):S28-S31.
- LeBlanc J, Al-Haddad M, McHenry L, Sherman S, Juan M, McGreevy K, Johnson C, Howard TJ, Lillemoie KD, DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1300-1307.
- Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3541-3546.
- Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Тюрин И.Е., Молчанов Г.В. Нейролиз в лечении хронической боли в онкологии. *Вестник Московского онкологического общества*. 2010;12:3-6.
- Vranken JH, Zuurmond WW, Van Kemenade FJ, Dzoljic M. Neurohistopathologic findings after a neurolytic celiac plexus block with alcohol in patients with pancreatic cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:827-830.
- Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: the endoscopic ultrasound approach. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):110-111.
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1995;80(2):290-295.