

На правах рукописи



Васильев Данил Николаевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ РТА
И РОТОГЛОТКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Кульбакин Денис Евгеньевич

доктор медицинских наук

Авдеев Сергей Вениаминович

Официальные оппоненты:

Рудык Николай

Андреевич

кандидат медицинских наук, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, заведующий, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, доцент

Хороненко Виктория

Эдуардовна

доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел анестезиологии и реанимации, руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2026 года в __. __ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



А.А. Медведева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным ВОЗ в 2022 г. в мире было выявлено 18741966 случаев злокачественных новообразований (World Cancer Research Fund International [Электронный ресурс]: Worldwide cancer data URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data> (дата обращения: 23.01.2026)). Из них у 947211 человека был диагностирован рак головы и шеи (полость носа и околоносовые пазухи, слизистая губы, полость рта, слюнные железы, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, гортань). В 2022 г. данный вид патологии явился причиной смерти 482428 человек (Cancer. Net. Head and Neck Cancer: Statistics. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics>. (дата обращения: 23.01.2026)). Также показатель 5-летней выживаемости больных за последние годы остается без изменений, и по разным источникам составляет до 56 % при T₃₋₄ стадии (National Cancer Institute. SEER: cancer stat facts: larynx cancer, 2018; ESMO 2010 г.).

В настоящее время комбинированная терапия признана универсальным стандартом оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями головы и шеи, однако ведущая роль в этом отдается хирургическому этапу (NCCN, 2019; Wang S. et al., 2019). Однако, учитывая тот факт, что у большинства больных (60-80 %) злокачественные опухоли орофарингеальной области диагностируется на III и IV стадиях, им выполняются расширенные оперативные вмешательства с резекцией больших фрагментов мягких тканей и костных структур полости рта и шеи, которые сопряжены с высокой травматичностью и значительным болевым синдромом (Forastiere A. A, 2013; Чойнзонов Е. Л., 2019). Боль в свою очередь является одним из главных стрессовых факторов (Карелов А. Е, 2020), при котором помимо функционального и психологического дискомфорта происходит активация симпатической нервной системы. Развивается повышенное потребление кислорода на тканевом уровне, включая миокард, наряду с ростом периферического сосудистого сопротивления, что клинически манифестирует тахикардией, артериальной гипертензией и снижением перфузии органов и тканей. Данные патологические изменения потенцируют интенсификацию метаболических процессов и формирование синдрома гиперкатаболизма. Нивелировать эти варианты неблагоприятного течения способны различные методы анестезиологического пособия.

В современной медицинской практике опиоидные анальгетики по-прежнему сохраняют статус «золотого стандарта» в купировании болевого синдрома и остаются фундаментом периоперационного обезболивания в большинстве клинических протоколов по всему миру. Однако использование данных фармакологических средств в онкологии связано со значительными ограничениями, вызванными их нежелательными эффектами. Научные работы подтверждают повышенную вероятность прогрессирования опухолевого роста при применении опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде (Gupta G. P, 2006). Последние исследования идентифицировали такие неблагоприятные последствия лечения, как опиоид-индуцированная гипералгезия (Fletcher D., 2014; Sultana A., 2017) и супрессия иммунной функции (Jarzyna D., 2011).

Вышеперечисленное обосновывает актуальность в разработке и внедрении эффективных методов стресс-протективной терапии в периоперационном периоде при оперативных вмешательствах в орофарингеальной области. Данное обстоятельство приобретает особую клиническую значимость, поскольку продолжительность

анестезиологического пособия остается наиболее существенным прогностическим фактором развития послеоперационных осложнений и, опосредованно, может влиять на показатели частоты рецидивов онкологического заболевания после проведенного лечения (Lennon F. E., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Учитывая эту информацию, первостепенное значение для врачей-анестезиологов имеет оптимизация периоперационного ведения пациентов для уменьшения выраженности стресс-ответа и минимизации количества неблагоприятных исходов, которые могут проявляться в виде кровотечения, некроза лоскута, системной воспалительной реакции, нарушения функций дыхания, глотания, а также БЭН.

С этой позиции перспективным становится использование предварительной углеводной нагрузки и синтетического регуляторного пептида даларгина в анестезиологическом пособии. Известно, что углеводная нагрузка оказывает определенное влияние на течение послеоперационного периода: корректирует реакцию на стресс, способствует более быстрому разрешению патологического процесса за счет ослабления выраженности катаболической реакции, снижения резистентности к инсулину, лучшему поддержанию мышечной силы и уменьшению частоты повреждения миокарда (Lee B., 2017). Препарат даларгин, полученный в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР профессором М. И. Титовым в конце 80-х годов прошлого столетия, хорошо зарекомендовал себя при выполнении длительных и травматичных операций.

Теоретическим обоснованием применения даларгина в ходе хирургических вмешательств послужили данные, демонстрирующие его многофакторное фармакологическое действие: антиноцицептивное, антистрессорное, микроциркуляторное, антигипоксическое, иммуномодулирующее и органопротективное (Sazonova E. N., 2021; Garmeva D. V., 2022). Помимо этого, в ряде исследований была подтверждена безопасность применения данного препарата у пациентов с онкологическими заболеваниями (Слепушкин В. Д., 2004; Васильев А. В., 2014). Использование данного препарата позволяет уменьшить проявления стресса, выраженности болевого синдрома и, соответственно, синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, что ускоряет восстановление пациентов в послеоперационном периоде.

Однако в настоящее время в доступной литературе имеются ограниченные сведения о применении даларгина при операциях в области головы и шеи, не изучены вопросы изменения основных звеньев гомеостаза у онкологических пациентов при оперативных вмешательствах в области головы и шеи.

Следовательно, современные тенденции в лечении пациентов с опухолями орофарингеальной области диктуют необходимость разработки и внедрения в клиническую практику щадящих и малотоксичных методик общей анестезии, при этом характер выполняемых оперативных вмешательств требует обеспечения надежной протекции организма от повреждающего воздействия операционного стресса.

Цель исследования

Совершенствование методики периоперационного ведения при выполнении хирургического этапа комбинированного лечения у больных опухолями полости рта и ротоглотки.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить методику периоперационного обеспечения с использованием даларгина при расширенных операциях у больных злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки.
2. Изучить влияние даларгина на нейрогуморальные и метаболические показатели в интра– и раннем послеоперационном периоде у больных злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки.
3. Оценить выраженность послеоперационного болевого синдрома при использовании предлагаемого метода анальгезии у больных раком полости рта и ротоглотки.
4. Провести анализ частоты развития и характер послеоперационных осложнений, а также однолетнюю общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость у больных злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки с методикой периоперационного ведения пациентов в сравнении со стандартной методикой анестезиологического обеспечения.
5. Разработать и сформулировать показания и методические рекомендации к проведению методики периоперационного ведения у больных злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ многокомпонентной анестезии с использованием даларгина при комбинированных, расширенных хирургических вмешательствах у больных опухолями полости рта и ротоглотки.

На основании данных лабораторного и инструментального исследования доказано снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома под влиянием новой методики многокомпонентной анестезии.

Изучено влияние новой методики многокомпонентной анестезии на состояние систем внутренней регуляции организма и течение адаптационных процессов у больных раком полости рта и ротоглотки во время операционного и ближайшего послеоперационного периодов.

Проведен сравнительный анализ частоты и характера послеоперационных осложнений, а также онкологических результатов при использовании многокомпонентной анестезии с даларгином во время хирургических вмешательств у больных опухолями полости рта и ротоглотки.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные открывают новые перспективы для развития анестезиологического обеспечения при хирургических вмешательствах по поводу злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки. Теоретическая ценность исследования заключается в уникальности установленных закономерностей, дальнейшее изучение и практическое применение которых будет способствовать созданию и внедрению

усовершенствованных алгоритмов периоперационного ведения пациентов, в том числе с отягощенным коморбидным фоном. Практическая значимость работы подтверждается демонстрацией положительных клинических результатов при лечении пациентов со злокачественными поражениями oroфарингеальной области.

Исследование позволило внедрить в практику новый метод периоперационного обеспечения при хирургических вмешательствах в области головы и шеи у онкологических больных, основанный на использовании защитных свойств синтетического аналога лей-энкефалина - даларгина.

Предлагаемый способ анестезиологического пособия при длительных и травматичных операциях на oroфарингеальной области позволил повысить безопасность анестезии, за счет реализации антистрессорной активности нейропептида, способствовал улучшению течения интра- и раннего послеоперационного периодов. Использованный метод стабилизирует основные показатели гомеостаза пациента и на наиболее травматичных этапах вмешательства, снижает интраоперационную потребность в наркотических анальгетиках.

Совместное использование предварительной углеводной нагрузки и нейропептида даларгина уменьшал выраженность нежелательных эффектов лечения (болевой синдром, частота развития тошноты и рвоты, осложнений). Разработанный способ анестезиологического пособия позволил расширить показания к проведению хирургического лечения у больных с высокой степенью операционно-анестезиологического риска.

Разработанный метод периоперационного ведения пациентов, основанный на использовании защитных свойств даларгина и предварительной углеводной нагрузки, может быть использован для анестезиологического обеспечения хирургических операций любого профиля. Показано, что чем длительней и травматичней вмешательство, тем больше показаний к применению разработанного метода анестезии.

Методология и методы исследования

В рамках решения поставленных в исследовании задач было выполнено одноцентровое проспективное исследование, направленное на оценку оптимального подхода к периоперационному ведению пациентов. В исследование были включены 60 пациентов со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки T₁₋₄ N₀₋₃ M₀ (I-IV) стадий, в возрасте от 18 лет до 75 лет.

В качестве методов контроля непосредственных результатов исследования наряду с общим клиническим осмотром пациентов выполнялись оценка нутритивного статуса (оценка жалоб, диетологического анамнеза, антропометрических данных, шкала NRS-2002). Производилась оценка нейрогуморальных и метаболических показателей с помощью общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови, анализа мочи на содержание в ней мочевины, гормонального профиля, а также показателей гемодинамики (МОС, УО, СИ, ОПСС). Для достоверной оценки болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала, дополненная данными о количестве использованных опиоидных препаратов.

В последующем выявлялась связь послеоперационных осложнений, достигнутых функциональных и онкологических результатов с разработанным методом периоперационного ведения пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование предварительной углеводной нагрузки и внутривенного введения нейропептида даларгина, является оптимальным методом периоперационного ведения пациентов при выполнении оперативных вмешательств на орофарингеальной области, так как обеспечивает высокую эффективность защиты организма при минимальной фармакологической нагрузке.
2. Применение предварительной углеводной нагрузки и интраоперационного введения даларгина характеризуется минимальными изменениями параметров гемодинамики в раннем послеоперационном периоде и способствует уменьшению интенсивности послеоперационного болевого синдрома.
3. Комбинированное использование предварительной углеводной нагрузки и даларгина не оказывает отрицательного воздействия на нейрогуморальную систему организма и тем самым не вызывает явлений дисрегуляции иммунитета. Это проявляется в адекватной реакции клеточного и гуморального иммунитета в ответ на хирургическую травму.
4. Предложенный комплексный подход к периоперационному ведению пациентов со злокачественными образованиями полости рта и ротоглотки, включающий предоперационную углеводную нагрузку и применение даларгина, не ухудшает показатели однолетней выживаемости и частоты рецидивов, в тоже время обеспечивает значительное уменьшение послеоперационных осложнений.

Степень достоверности результатов

Высокая степень надежности и обоснованности достигнутых выводов подкреплена значительным объемом репрезентативных клинических данных, а также использованием актуальных подходов к статистической обработке информации, полностью соответствующих целям научного изыскания. Все теоретические заключения, итоговые выводы и прикладные предложения, представленные в работе, обладают комплексной доказательной базой, убедительно продемонстрированной посредством табличных и графических материалов диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследования п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний»; 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, направление исследования п. 2 «Анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов в специализированных разделах медицины».

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы его цель и задачи, проведен систематический анализа литературных источников, набор и клиническое обследование всех пациентов-участников исследования. Соискатель непосредственно выполнял анестезиологическое пособие при большинстве оперативных вмешательств,

осуществлял динамическое наблюдение за пациентами на всех этапах исследования и интерпретировал полученные данные.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях регионального и российского уровня, среди которых: IX Съезд медицинских работников онкологической службы Томской области (г. Томск, 7 – 8 декабря 2023 г.); X Юбилейный Ежегодный Конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием (г. Москва, 29 – 30 марта 2024 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии-реанимации НИИ онкологии Томского НИМЦ

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 159 страницах печатного текста и иллюстрирована 18 рисунками и 20 таблицами. Список литературы содержит 249 источника, из которых 98 отечественных и 151 зарубежных.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили клинические данные 60 пациентов со злокачественными опухолями орофарингеальной локализации стадий T₁₋₄N₀₋₃M₀ (I-IV) в возрасте 18-75 лет. Согласно градации Американского общества анестезиологов (ASA) по физическому статусу, все пациенты соответствовали II-III классу периоперационного риска. В зависимости от вида примененного анестезиологического пособия все больные были рандомизированы на две группы: I группа (исследуемая) – пациенты с раком полости рта и ротоглотки, которым в предоперационном периоде проводилась дополнительная нутритивная поддержка в виде пероральной углеводной нагрузки, а анестезиологическое пособие включало дополнительное введение даларгина в периоперационном периоде (30 пациентов). II группа (контрольная) – больные раком полости рта и ротоглотки, которым выполнялось анестезиологическое обеспечение и нутритивная поддержка по стандартной методике (30 больных).

Ниже представлен дизайн исследования (рисунок 1).

Сформированные группы были репрезентативны по возрастному составу пациентов, объёму предоперационной терапии, характеру выполняемого оперативного вмешательства и степени операционно-анестезиологического риска (таблица 1). Обнаруженные различия между группами по отдельным указанным параметрам не достигали статистической значимости. Указанное соответствие позволило провести объективный сравнительный анализ эффективности лечения.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 - Периоперационные характеристики больных, включенных в исследование

Местная распространенность опухоли	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	Исследуемая группа	Контрольная группа	
T ₁	4 (13,3 %)	7 (23,3 %)	0,326
T ₂	15 (50 %)	9 (30 %)	0,119
T ₃	9 (30 %)	11 (36,7 %)	0,593
T ₄	2 (6,7 %)	3 (10 %)	0,654
Всего	30 (100 %)	30 (100 %)	>0,05
Примечание – уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

С учётом степени локального распространения неоплазии всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение (таблица 2). Объём оперативных вмешательств

определялся топикой и распространённостью опухолевого процесса и был сопоставим в сравниваемых группах.

Таблица 2 – Распределение больных по объему оперативного вмешательства

Объем операции	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	исследуемая группа	контрольная группа	
Расширенная комбинированная резекция ротоглотки	7 (23,3 %)	6 (20 %)	0,764
Расширенная комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти	8 (26,7 %)	9 (30 %)	0,784
Расширенная резекция нижней челюсти	6 (20 %)	5 (16,7 %)	0,749
Расширенная комбинированная резекция верхней и нижней челюсти	0 (0 %)	1 (3,3 %)	0,334
Расширенная резекция языка	7 (23,3 %)	5 (16,7 %)	0,529
Расширенное широкое иссечение опухоли слизистой щеки	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)	0,401
Всего	30 (100 %)	30 (100 %)	>0,05
Примечание – уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни			

Методы оценки нутритивного статуса

С целью предоперационного обследования и дальнейшей подготовки к оперативному вмешательству всем пациентам проводились следующие исследования:

1. Оценка жалоб, диетологического анамнеза, антропометрических данных;
2. Оценка нутритивного статуса по шкале NRS-2002;
3. Общий клинический анализ крови;
4. Биохимический анализ крови – общий белок, альбумин, глюкоза, лактат.

Методика предоперационной нутритивной поддержки

С этой целью пациентам контрольной группы, в случае отсутствия риска нутритивной недостаточности, предоставлялась полноценное вечернее питание. Данной группе также было разрешено пить прозрачные жидкости за 2 часа до анестезии.

В группе исследования, помимо прочего, пациенты получали предварительную углеводную нагрузку в обязательном порядке. Для проведения исследования был выбран

пероральный прием, как наиболее физиологичный. С этой целью пациентам выдавался углеводный напиток, содержащий, как минимум 400 мл углеводов (12,5 % мальтодекстрин) за 12 часов до оперативного вмешательства, и 200 мл углеводов за 2 часа до операции.

Методика анестезиологического пособия

В исследуемой группе пациентов вводный наркоз осуществляли пропофолом из расчета 1,5-2 мг/кг массы тела, фентанилом 2-6 мкг/кг и круароном 0,6 мг/кг, после предварительно начатой инфузии даларгина в дозировке 45-55 мкг/кг/ч. Проводилась раздельная интубация трахеи. Основной наркоз проводился ингаляцией севофлурана 1,5-2 об. % с введением фентанила 2-10 мкг/кг/ч. Искусственная вентиляция легких проводилась по полузакрытому контуру. По окончании оперативного вмешательства инфузия даларгина прекращалась, и вводился 1 мг данного препарата внутримышечно однократно.

В группе контроля анестезиологическое пособие оказывалось по стандартной методике, соответствующей исследуемой, за исключением введения даларгина. В контрольной группе данный препарат не использовался.

Методы исследования

Контроль эффективности анестезиологического обеспечения:

1. Общесоматические показатели.
2. Гемодинамические параметры: регистрация систолического, диастолического и среднего артериального давления, ЧСС, индекса сердечного выброса и ОПСС. Наблюдение осуществлялось с применением кардиомониторинговой системы «Nihon Kohden» (Япония) с алгоритмом esCCO в пяти точках контроля: до начала операции, после вводной анестезии, на наиболее травматичном этапе, после завершения хирургического вмешательства и спустя 24 часа после операции.
3. Уровень седации: контролировался посредством церебрального монитора BISVISTA, поддерживаясь в диапазоне 45-50 единиц.
4. Газовый состав артериальной крови: анализ проводился с помощью портативного анализатора EPOC Reader с определением индекса оксигенации. Забор образцов осуществлялся в четырёх временных точках: до операции, на этапе максимальной травматичности, через 24 часа и через 7 суток после вмешательства.
5. Показатели нейрогуморальной регуляции: концентрации адренокортикотропного гормона, кортизола, инсулина и С-реактивного белка в плазме крови определялись иммуноферментным методом. Забор венозной крови выполнялся за сутки до операции, на этапе максимальной травматичности, через 24 часа и через 7 суток после хирургического вмешательства.

Оценка метаболического статуса пациентов

1. Исследование показателей аэробного обмена проводилось с применением метаболического монитора "Тритон-ЭлектроникС МПР6-03". Величины фактических энерготрат (REE) и дыхательного коэффициента (RQ) регистрировались с интервалом в 1 минуту в течение 20-минутного измерительного цикла. Наблюдение выполнялось на следующих этапах анестезии: после вводного наркоза, при нанесении кожного разреза, спустя 60 минут от начала операции, на пике травматичности вмешательства и после его завершения.

2. Концентрация мочевины в моче определялась ферментативно-уреазным методом, а азотистый баланс вычислялся по формуле: $NB = (P/6,25) - (UU \times 0,033 \times 1,25) - 4$, где NB – азотистый баланс, P – количество белка, полученного пациентом при нутритивной поддержке в послеоперационном периоде (г/сутки), 6,25 – коэффициент пересчета белка в азот (г/сутки), UU – содержание мочевины в моче (ммоль/сутки), 0,033 – коэффициент конверсии мочевины в азот (г), 1,25 – множитель для расчета общего азота мочи, 4 – неучитываемые физиологические потери белка организмом (через кожные покровы, волосы и кишечник). Результат выражался в г/сутки.

3. Определение концентрации метаболита лактата проводился с помощью портативного анализатора EPOC Reader. Забор образцов артериальной крови осуществлялся в четырёх временных точках: до операции, на этапе максимальной травматичности, через 24 часа и через 7 суток после вмешательства.

Оценка состояния иммунитета

В ходе периоперационного наблюдения измеряли уровни цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -8, -10, INF- γ и TNF- α) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови с применением коммерческих ИФА-наборов. Кровь собирали в вакуумные пробирки с ЭДТА и центрифугировали в течение 10 мин при +4°C сразу после взятия. Венозную кровь для иммунологического исследования забирали в следующие моменты: за сутки до операции, через 24 часа и через 7 дней после операции. Все лабораторные тесты выполняли в день взятия биоматериала.

Методы оценки послеоперационного периода

1. Оценка функционального состояния системной гемодинамики осуществлялась путём анализа гемодинамических параметров (систолическое артериальное давление – САД, диастолическое артериальное давление – ДАД, среднее артериальное давление – АДср, электрокардиограмма – ЭКГ, сатурация кислорода – SpO₂, частота сердечных сокращений – ЧСС, концентрация углекислого газа в конце выдоха – EtCO₂). Мониторинг гемодинамических показателей проводился с использованием кардиомонитора «NIHON KONDEN» (Япония).

2. Интенсивность болевых ощущений оценивалась с помощью 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), позволяющей количественно определить выраженность болевого синдрома. Оценка производилась в 7 этапах: до операции, сразу после пробуждения, через 1 час после пробуждения, через 2 часа после пробуждения, через 4 часа после пробуждения, через 12 часов после пробуждения, через 1 сутки после пробуждения.

3. Учет эпизодов послеоперационной тошноты и рвоты осуществлялся в течение 24 часов после завершения хирургического вмешательства.

4. Исследование воздействия различных методов анестезии на клеточные и биохимические показатели периферической крови базировалось на результатах общеклинического и биохимического анализов. Определялись уровни общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубина в четырёх временных точках: до хирургического вмешательства, сразу после его завершения, в первые и седьмые послеоперационные сутки. Анализ биологических материалов осуществлялся в клинко-диагностической лаборатории НИИ онкологии с применением стандартизированных унифицированных методик лабораторной диагностики.

Оценка послеоперационных осложнений

С целью анализа эффективности разработанной тактики ведения пациентов на динамику послеоперационного периода в сравниваемых группах регистрировали частоту возникновения и характеристику ранних послеоперационных осложнений с их последующей градацией согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo.

Методы статистического анализа полученных материалов

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программных пакетов Microsoft Excel (2016) и STATISTICA (версия 10.0). Количественные переменные представлены в формате медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей [Me (Q25; Q75)]. Качественные показатели описаны через абсолютные и относительные частоты – n (%). Сравнение количественных показателей в независимых группах проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ качественных переменных в независимых группах выполнялся с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5 в любой ячейке таблицы 2×2). Для сравнения зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона (Т-критерий Вилкоксона). При проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ параметров сердечно-сосудистого мониторинга, проведенный при выполнении основных этапов анестезии и операции, показал следующее.

На предоперационном этапе в исследуемой группе отмечалось статистически значимое снижение систолического артериального давления (АД) по сравнению с контрольной группой. В интраоперационном периоде применение комбинации предварительной углеводной нагрузки и даларгина обеспечивало стабильность гемодинамики, что проявлялось поддержанием среднего артериального давления (АДср) (рисунок 2) в пределах физиологической нормы. В травматичную фазу операции в исследуемой группе наблюдался более выраженный прирост сердечного индекса (СИ) ($2,9 \pm 0,5$ л/мин/м²) по сравнению с контрольной группой ($2,7 \pm 0,3$ л/мин/м²). Динамика общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) имела разнонаправленный характер: в исследуемой группе отмечалась тенденция к умеренному снижению (1668 ± 136 дин/с/см⁵), в то время как в контрольной группе отмечался значительный рост данного параметра (1999 ± 193 дин/с/см⁵). К концу операции значения ОПСС в обеих группах снижались, однако в исследуемой группе они оставались ниже. Среднее артериальное давление в травматичный период операции было ниже в исследуемой группе по сравнению с контрольной (рисунок 2). В контрольной группе наблюдалось увеличение ОПСС на фоне незначительного снижения СИ, что может быть связано с недостаточной эффективностью нейровегетативной блокады при стандартной анестезии. Ключевым аспектом анестезиологического пособия является предотвращение роста постнагрузки на левый желудочек. В исследуемой группе снижение ОПСС и повышение СИ способствовали оптимизации функции левого желудочка. К завершению операции все гемодинамические показатели в обеих группах демонстрировали тенденцию к снижению.

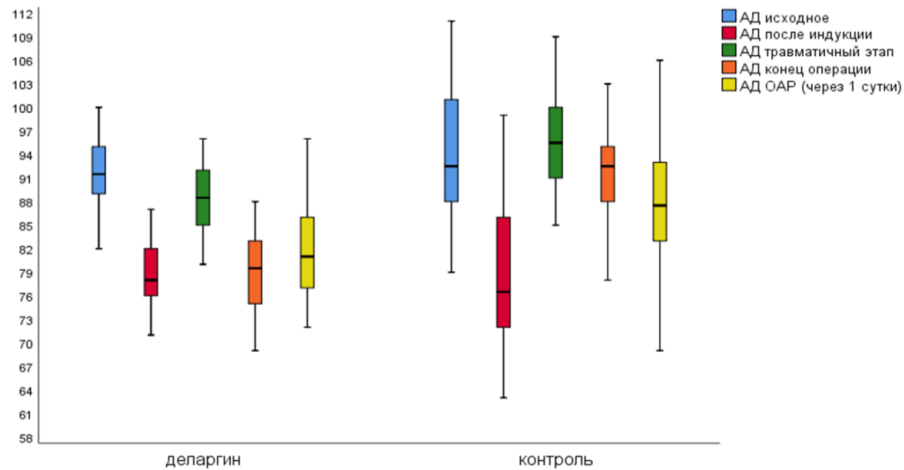


Рисунок 2 – Динамика АД в периоперационном периоде

В ходе исследования выявлено, что индекс оксигенации (pO_2/FiO_2) в травматичный этап операции снижался в обеих группах, оставаясь в пределах физиологической нормы без риска значимых нарушений микроциркуляции. Однако в исследуемой группе наблюдалась более стабильная динамика показателя, что свидетельствует о положительном влиянии применяемого анестезиологического пособия на оксигенацию тканей.

Стресс-реакция, оцениваемая по концентрации АКТГ и кортизола, в основной группе проявлялась менее интенсивно: прирост уровня гормонов достиг 90,1 % и 25,8 % соответственно, в то время как в контрольной группе – 142 % и 82,6 %. Статистически значимые межгрупповые различия сохранялись на протяжении семи послеоперационных суток, причем в исследуемой группе нормализация уровней гормонов происходила быстрее. Это обстоятельство крайне важно, ведь повышение уровня кортизола, как главного катаболического фактора, может способствовать усилению катаболических процессов, увеличению белковых потерь и замедлению реабилитации, а также увеличению количества осложнений.

В исследуемой группе уровень СРБ возрастал с 15,8 (10,8; 21,4) мг/мл до 35,2 (27,1; 57) мг/мл, тогда как в контрольной группе регистрировалось более значительное увеличение — с 20,3 (10,4; 25,7) мг/мл до 68,5 (41,6; 105,4) мг/мл. Таким образом, применение предварительной углеводной нагрузки и даларгина способствовало снижению стрессового ответа, улучшению метаболической адаптации и оксигенации, что может минимизировать послеоперационные осложнения и ускорить восстановление пациентов.

Продолжительность оперативных вмешательств и анестезии в сравниваемых группах была сопоставимой, что обеспечивало равные условия для оценки.

Применение комбинированной анестезиологической схемы с предварительной углеводной нагрузкой и даларгином продемонстрировало значительные преимущества в контроле болевой чувствительности. Как показали исследования, данная методика позволяет снизить потребление опиоидных анальгетиков в среднем на 43 % во время операции (рисунок 3).

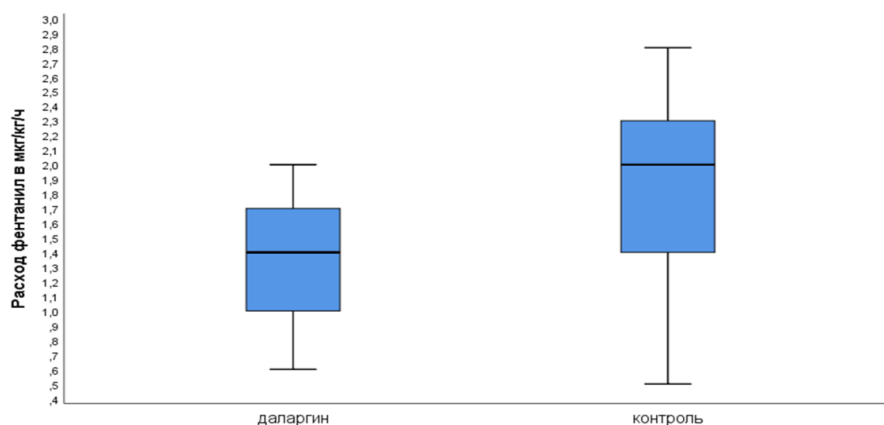


Рисунок 3 – Расход фентанила в мкг/кг/ч

В послеоперационном периоде интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), была существенно ниже в исследуемой группе: сразу после пробуждения показатели составили $9,8 \pm 8,1$ против 22 ± 14 в контрольной группе (в 2,2 раза ниже), через 1 час - $13,2 \pm 4$ против $38,7 \pm 14$ (в 2,9 раза ниже), через 12 часов – 19 ± 12 против $25,4 \pm 12$ (на 25 % ниже).

Потребность в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде также была значительно меньше в исследуемой группе: суточная доза трамадола составляла 17 мг против 33 мг в контроле (снижение на 48 %), промедола - 2 мг против 12 мг (в 6 раз меньше). Такой выраженный обезболивающий эффект объясняется комплексным действием применяемой методики, включая снижение выброса провоспалительных факторов и модуляцию активности антиноцицептивной системы.

Важно отметить, что уменьшение потребности в опиоидах имеет дополнительное преимущество в виде снижения их иммуносупрессивного действия, что особенно важно в послеоперационном периоде. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающих эффективность подобных схем в уменьшении опиоидной нагрузки и улучшении качества послеоперационного обезболивания.

Применение разработанной методики периоперационного ведения продемонстрировало выраженный профилактический эффект в отношении послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) – серьезного осложнения, способного привести к расхождению швов, кровотечениям, аспирационным осложнениям и нарушениям водно-электролитного баланса. Хотя легкая тошнота через 2 часа после операции отмечалась у 25 % пациентов основной группы и 11,7 % в контрольной (что может быть связано с более ранним восстановлением сознания), клинически значимые проявления были существенно реже: рвотные позывы наблюдались у 1,7 % пациентов исследуемой группы и 21,7 % в контрольной (в 12,8 раз реже), а в течение суток рвота развилась лишь у 1,7 % против 5 % контрольной группы соответственно (в 3 раза реже).

Полученные данные согласуются с литературными источниками, подтверждающими, что снижение частоты ПОТР не только улучшает субъективное состояние пациентов, но и способствует более быстрой реабилитации, уменьшая риск серьезных послеоперационных осложнений.

Система крови чутко реагирует на хирургический стресс, отражая изменения гомеостаза. Так выраженные межгрупповые различия наблюдались в лейкоцитарной

формуле. В исследуемой группе (с применением углеводной нагрузки и даларгина) отмечался умеренный лейкоцитоз (+19 % от исходного) с равномерным увеличением нейтрофилов (+21 % эозинофилов) при сохранении количества лимфоцитов. В контрольной группе лейкоцитоз был более выражен (+29,8 %), преимущественно за счет резкого увеличения палочкоядерных нейтрофилов (+122 %).

К 7-м суткам показатели в группах нивелировались, однако сохранялись значимые различия. В контрольной группе наблюдалась стойкая лимфопения, сохранявшаяся до 7 суток, что свидетельствует о длительном иммуносупрессивном эффекте и выраженном катаболизме. В исследуемой группе лимфопения была менее выражена, что связано с модулирующим действием даларгина на стресс-ответ и метаболической поддержкой углеводной нагрузки. Эти данные демонстрируют, что комбинированная методика способствует более физиологичному течению послеоперационного периода с меньшим угнетением иммунной функции.

Исходные биохимические показатели в обеих группах находились в пределах физиологической нормы без достоверных различий. Наиболее значимые межгрупповые различия отмечались в динамике гликемии. В послеоперационном периоде уровень глюкозы в исследуемой группе повысился в среднем на 18 %, тогда как в контрольной - на 54 % (в 3 раза более выраженный рост). Эта разница сохранялась в течение 7 послеоперационных суток, что свидетельствует о более стабильном углеводном обмене при использовании комбинированной методики.

На седьмые сутки послеоперационного периода основные биохимические параметры вернулись к первоначальным значениям, за исключением умеренно сниженного уровня общего белка, что, вероятно, связано с метаболическими потребностями репаративных процессов. Полученные данные подтверждают отсутствие негативного влияния применяемой методики на биохимический статус пациентов и демонстрируют ее преимущества в поддержании гликемического контроля.

Исходные уровни цитокинов в обеих группах не имели статистически значимых различий, однако в первые послеоперационные сутки наблюдалась выраженная активация цитокинового каскада. В группе сравнения зафиксировано существенное нарастание концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α), превышающее соответствующие значения в основной группе на 30-45 %. Особого внимания заслуживает более чем двукратное повышение уровней IL-1 и TNF- α в контрольной когорте, что ассоциировано с повышенным риском адгезии циркулирующих опухолевых клеток и стимуляцией ангиогенеза.

Применение комбинированной методики с даларгином и углеводной нагрузкой обеспечило более сбалансированный иммунный ответ. А именно, отмечался умеренный рост INF- γ (на 15-20 % ниже, чем в контрольных значениях), сохраняющий противоопухолевую активность. Также имелся стабильный уровень IgA в отличие от контрольной группы, где отмечалось его снижение на 25-30 %. Постепенное нарастание IgG к 7 суткам (на 18-22 % выше исходного), свидетельствующее об эффективном гуморальном ответе. И менее выраженное повышение СРБ (в 1,8 раза ниже контрольных показателей).

К седьмым послеоперационным суткам в исследуемой группе сохранялись различия только по IL-8 и INF- γ (на 25-35 % ниже контрольных значений), тогда как уровень IL-10 нормализовался в обеих группах. Полученные данные подтверждают, что оптимизированная методика периоперационного ведения не только уменьшает выраженность системного

воспаления, но и способствует сохранению противоопухолевого иммунитета, что особенно важно в онкохирургической практике.

Метаболические исследования выявили существенные различия в характере энергетического обмена между группами (таблица 3). Исходные показатели респираторного коэффициента (RQ) были сопоставимы ($0,81 \pm 0,03$ в исследуемой группе против $0,8 \pm 0,04$ в контроле), однако в ходе оперативного вмешательства динамика существенно различалась. На травматичном этапе операции в исследуемой группе RQ сохранялся на уровне $0,78 \pm 0,04$, демонстрируя сохранение нормального субстратного обмена, тогда как в контрольной группе его снижение до $0,71 \pm 0,05$ свидетельствовало о переходе на катаболический тип метаболизма с использованием кетоновых тел.

Таблица 3 – Динамика аэробного обмена

Показатель	Исследуемая группа					Контрольная группа				
	После индукции	Начало операции	Через 1 час	Травматичный этап	Окончание операции	После индукции	Начало операции	Через 1 час	Травматичный этап	Окончание операции
REE, ккал/сут	1109 (1055; ; 1160)	1070 (1010; 1172)	1150 *,# (1085; 1204)	1124 *,# (1065; 1198)	1116 # (1064; 1194)	1132 (1079; 1156)	1095 (1025; 1160)	1254 * (1199; 1315)	1348 * (1260; 1468)	1239 * (1097; 1272)
RQ	0,81 (0,79; 0,84)	0,80 (0,78; 0,83)	0,78 *,# (0,73; 0,8)	0,76 *,# (0,74; 0,79)	0,76 *,# (0,74; 0,79)	0,80 (0,75; 0,84)	0,81 (0,79; 0,85)	0,71 * (0,65; 0,75)	0,69 * (0,67; 0,74)	0,72 * (0,65; 0,75)
Примечания: 1 * - $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом, 2 # - $p < 0,05$ между группами.										

Анализ гликемического профиля показал, что в контрольной группе наблюдался выраженный стрессовый ответ с пиком гипергликемии через 1 час после операции (превышение исходного уровня на 54 %), что создает риск окислительного стресса и гликотоксичности. В исследуемой группе повышение глюкозы было более умеренным (18 %), оставаясь в физиологических пределах.

Такой контроль гликемии особенно важен в контексте профилактики послеоперационных осложнений, так как известно, что стресс-индуцированная гипергликемия ассоциирована с повышенным риском инфекционных осложнений и смертности. Примечательно, что несмотря на различия в углеводном обмене, азотистый баланс в обеих группах оставался стабильным, что свидетельствует об адекватности анестезиологической защиты в отношении белкового обмена. Однако более физиологичный характер энергетического метаболизма в исследуемой группе, проявляющийся стабильным RQ и контролируемой гликемией, указывает на преимущества комбинированного подхода с

использованием разработанного метода для поддержания метаболического гомеостаза в периоперационном периоде.

Произведенная оценка ранних послеоперационных осложнений (таблица 4) показала, что в основной группе, где применялись предварительная углеводная нагрузка и даларгин, осложнения были зафиксированы у 9 пациентов. В контрольной группе, где использовалась стандартная методика эндотрахеального многокомпонентного наркоза, осложнения наблюдались у 13 пациентов.

Таблица 4 – Количество и характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo

Осложнения	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Всего
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Количество пациентов с осложнениями	9 (30 %)	13 (59,1 %)	22 (%)
Количество осложнений	19 * (30 %)	44 (70 %)	63 (100 %)
Clavien-Dindo I	13 (20,6 %)	17 (27 %)	30 (47,6%)
Рвота	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)	4 (6,4 %)
Гипертермия	6 (9,5 %)	8 (12,7 %)	14 (22,2%)
Несостоятельность анастомоза на шее, не потребовавшая оперативного лечения	6 (9,5 %)	6 (9,5 %)	12 (19,1%)
Clavien-Dindo-II	2 * (3,2 %)	12 (19,1 %)	14 (22,2%)
Анемия	1 (1,6 %)	4 (6,4 %)	5 (7,9 %)
Пневмония	0 (0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Воспаление послеоперационной раны	1 * (1,6 %)	6 (9,5 %)	7 (11,1 %)
Пароксизмальные нарушения ритма	0 (0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Clavien-Dindo IIIa	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)
Гематома	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)
Clavien-Dindo IIIb	3 * (4,8 %)	10 (15,9 %)	13 (20,6%)
Кровотечение	1 (1,6 %)	5 (7,9%)	6 (9,5%)
Частичный некроз лоскута	2 (3,2 %)	5 (7,9%)	7 (11,1%)
Clavien-Dindo IVa	0 * (%)	4 (6,4 %)	4 (6,4 %)
Нестабильность гемодинамики	0 (%)	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)
ОНМК	0 (%)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)

Осложнения	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Всего
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Клиническая смерть	0 (%)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Clavien-Dindo V (летальный исход)	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Примечание - * $p < 0,05$ между группами.			

Однако у некоторых из этих пациентов развивалось несколько осложнений в послеоперационном периоде. Так, в основной группе всего осложнений было выявлено 19 (30 % от общего числа осложнений), а в контрольной – 44 (70 % от общего числа осложнений). Таким образом, в основной группе количество осложнений было статистически значимо ниже. В обеих группах преобладали осложнения класса Clavien-Dindo I, которые характеризуются легкой степенью тяжести и могут быть устранены консервативными методами.

Существенные различия между группами наблюдались в частоте осложнений классов II (2 осложнения в исследуемой группе и 12 осложнений в группе контроля) и категории IIIb (3 осложнения в исследуемой группе и 10 осложнений в группе сравнения). Преимущественно данные категории осложнений были обусловлены развитием послеоперационной анемии, потребовавшей гемотрансфузионной коррекции (Clavien-Dindo II). Наиболее частыми осложнениями категории IIIb являлись геморрагические явления в зоне операции и некроз трансплантата. Созданный алгоритм анестезиологического сопровождения пациентов со злокачественными поражениями орофарингеальной зоны обеспечил нормализацию иммунологических параметров и значительное снижение интенсивности хирургического стресс-ответа. У пациентов контрольной группы на фоне выраженного воспалительного процесса чаще наблюдались сочетанные осложнения, такие как частичный некроз лоскута и кровотечение. Снижение частоты некрозов лоскута в основной группе можно объяснить антигипоксическим эффектом даларгина и его опосредованным влиянием на систему коагуляции.

С целью оценки эффективности лечения и послеоперационного прогноза пациентов, в исследовании проводилось изучение выживаемости пациентов и частоты рецидивирования у них злокачественных новообразований. Выживаемость в течение первого года после операции была одинаковой в обеих группах (таблица 5). В исследуемой группе 1-летняя общая выживаемость составила 90 %, а в контрольной группе – 87 %. Показатели безрецидивной выживаемости в течение 12 месяцев в исследуемой и контрольной группах также были схожими - 83,3 % и 76,7 % соответственно ($p > 0,05$). Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе составила 96,7 % (1 случай метастазов) и 100 % – в контрольной (0 случаев метастазов) через 1 год наблюдения ($p = 0,31$). Эти показатели свидетельствуют о том, что применение углеводной нагрузки и даларгина не оказало значимого влияния на однолетнюю выживаемость. Показатель частоты рецидивирования в течение 12-месячного периода наблюдения не демонстрировал статистически значимых межгрупповых различий. В среднем время до развития рецидива в основной группе достигало $8,1 \pm 2,0$ месяца, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $6,7 \pm 1,8$ месяца ($p = 0,14$). Распределение рецидивов по локализации также не выявило достоверных различий: локальные рецидивы зарегистрированы у 3,3 % пациентов в каждой группе,

регионарные – у 3,3 % в обеих когортах. Единственный случай отдаленного метастазирования зарегистрирован в исследуемой группе (3,3 %). Анализ зависимости рецидивирования от стадии первичного опухолевого процесса показал, что в обеих группах рецидивы равномерно распределялись между пациентами с II и III стадиями заболевания (по 3,3 % и 6,7 % соответственно).

Таблица 5 – Общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах

Период общей выживаемости	Исследуемая группа		Контрольная группа		Лог-ранк тест, р
	абс.ч., n	%	абс.ч., n	% (ДИ)	
0–6 месяцев	29	96,7 %	28	93,3 %	0,72
6–12 месяцев	27	90,0 %	26	86,7 %	0,68
Примечание – уровень значимости (р) рассчитан с использованием критерия Каплана-Мейера.					

Таким образом, полученные данные подтверждают, что использование углеводной нагрузки и даларгина не оказало значимого влияния на онкологические результаты, такие как выживаемость и частота рецидивов в течение первого года после операции. Однако важно отметить, что эти методы способствовали снижению послеоперационных осложнений и улучшению общего состояния пациентов, что может косвенно влиять на качество жизни и долгосрочные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной диссертационной работе согласно поставленной цели совершенствования методики периоперационного ведения при выполнении хирургического этапа комбинированного лечения у больных опухолями полости рта и ротоглотки, предложен новый подход к предварительной нутритивной подготовки, а также периоперационной тактике ведения данных пациентов («Способ периоперационной органопротекции у больных опухолями области головы и шеи». Патент РФ № 2822968. Приоритет изобретения от 25.07.2023). Соответственно поставленным задачам проведена работа разработке и внедрению в клиническую практику способа многокомпонентной анестезии с использованием даларгина. На основании лабораторных и инструментальных данных доказано влияние новой методики многокомпонентной анестезии на снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома. Изучено влияние новой методики многокомпонентной анестезии на состояние систем внутренней регуляции организма и течение адаптационных процессов у больных раком полости рта и ротоглотки во время операционного и ближайшего послеоперационного периодов. Проведен сравнительный анализ частоты и характера послеоперационных осложнений.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что группа пациентов, подлежащих хирургическому лечению орофарингеальной области, является достаточно сложной когортой больных, требующая оптимизации подходов на этапах планирования и периоперационного периода. Предложенная тактика ведения данных пациентов характеризуют себя как

клинически применимая и востребованная в области хирургии опухолей полости рта и ротоглотки.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика ведения пациентов с использованием предварительной углеводной нагрузки в виде 12,5 % мальтодекстрина и периоперационного введения даларгина обеспечивает полноценную анестезиологическую защиту при выполнении комбинированных, расширенных хирургических вмешательствах у больных опухолями полости рта и ротоглотки и может являться методом выбора у пациентов с высокой степенью операционно-анестезиологического риска (III-IV по классификации ASA).

2. Использование даларгина обеспечивает сохранение на оптимальном уровне нейрогуморальных и метаболических показателей, что отражается в стабильном уровне периоперационных показателей гемодинамики, снижении выраженности стресс-ответа (уровень кортизола и АКТГ на 40-50 % ниже, чем в контрольной группе), более эффективном использовании энергетических субстратов и сохранении белкового гомеостаза. Это способствует снижению катаболических процессов и ускорению послеоперационного восстановления.

3. Применение разработанного метода в послеоперационном периоде способствует меньшей выраженности системной воспалительной реакции. Значения СРБ в послеоперационном периоде были достоверно ниже ($p < 0,005$) при использовании разработанной методики. Также отмечено более сбалансированное изменение цитокинового профиля: уровни провоспалительных IL-6 и TNF- α были на 30-45 % ниже контрольной группы, а противовоспалительного IL-10 – стабильнее. Это снижает риск иммуносупрессии и потенциально уменьшает вероятность метастатической диссеминации.

4. Использование предварительной углеводной нагрузки и введение даларгина во время операции приводит к снижению потребности в ведении опиоидных анальгетиков на этапе оперативного вмешательства (средняя интраоперационная доза фентанила в исследуемой группе - 0,55 мкг, в контрольной группе – 0,73 мкг ($p < 0,05$)), а также в послеоперационном периоде. Послеоперационный болевой синдром слабой интенсивности (1-2 балла) наблюдался чаще (60,8 %) в исследуемой группе, в контрольной группе преобладал (53,6 %) болевой синдром умеренной интенсивности и сильной интенсивности (2-7 баллов) ($p < 0,005$).

5. Применение разработанной методики периоперационного ведения демонстрирует значительное снижение частоты послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным протоколом ведения пациентов – 30 % против 59,1 % соответственно. Среди легких осложнений (I-II степени по Clavien-Dindo) наблюдалось снижение частоты послеоперационной рвоты (1,6 % против 4,8 %), гипертермии (9,5 % против 12,7 %) и воспалений послеоперационной раны (1,6 % против 9,5 %, $p < 0,005$). Статистически значимым ($p < 0,005$) было также уменьшение тяжелых осложнений (IIIb-IVa степени) - 4,8% против 22,3 % соответственно.

6. Разработанная методика ведения пациентов не оказывает существенного влияния на одногодичные онкологические результаты. Общая, безрецидивная и безметастатическая выживаемости в исследуемой и контрольной группах составили – 90 %, 80 %, 83,3 % и 87 %, 76,7 %, 76,7 % соответственно ($p = 0,31$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование предоперационной метаболической подготовки с применением углеводных растворов в комбинации с периоперационным введением даларгина способствует снижению частоты и интенсивности стресс-ответа, предотвращению развития послеоперационной гипергликемии, нормализации иммунологических параметров и может быть рекомендовано в рамках хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной локализации.

2. В предоперационную подготовку пациентов за 10-12 часов до оперативного вмешательства включить пероральный прием 400 мл углеводного напитка (содержащего 12,5 % мальтодекстрина), а за 2-3 часа до операции – еще 200 мл. В операционной после установки венозного доступа (центральный или периферический венозный катетеры) начать внутривенную инфузию даларгина в дозировке 45-55 мкг/кг/ч и продолжить введение препарата до окончания оперативного вмешательства. По окончании операции ввести 1 мг препарата даларгин внутримышечно однократно.

3. В случае невозможности проведения предварительной углеводной нагрузки пероральным способом, необходимо произвести установку назогастрального зонда и введение углеводной смеси согласно разработанному методу.

4. В связи с высоким риском нутритивной недостаточности различной степени выраженности в послеоперационном периоде у пациентов при хирургических вмешательствах на орофарингеальной области необходим не только скрининг нутритивной недостаточности с использованием антропометрических показателей (масса тела, ИМТ), лабораторных показателей (общий белок, альбумин, лимфоциты крови), но и контроль показателей основного обмена (реальная энергопотребность) во время анестезиологического обеспечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДср	– артериальное давление среднее
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИМТ	– индекс массы тела
ПОТР	– послеоперационная тошнота и рвота
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СИ	– сердечный индекс
СРБ	– С-реактивный белок
УО	– ударный объем
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ASA	– Американская ассоциация анестезиологов
CO ₂	– углекислый газ
IL	– интерлейкин
TNF-α	– фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Васильев, Д. Н.** Метод стресс-протекции при хирургическом лечении больных раком области головы и шеи / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, А. А. Ли, Н. М. Хавкин // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 24-31. doi:10.17650/2222-1468-2023-13-3-24-31.
2. Азовская, Д. Ю., Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных с опухолями челюстно-лицевой области: обзор литературы / Д. Ю. Азовская, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, **Д. Н. Васильев** // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 72-81. doi:10.17650/2222-1468-2023-13-3-72-81.
3. **Васильев, Д. Н.** Влияние метода анестезиологического пособия на иммунный статус пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, М. Н. Стахеева, Л. В. Гердт, А. А. Ли, Д. Ю. Азовская, Д. А. Шишкин, А. В. Швецова // Якутский медицинский журнал. – 2024. – Т. 3. – С. 6-10. doi:10.25789/УМЖ.2024.87.01.
4. **Васильев, Д. Н.** Клинический случай применения даларгина с углеводной нагрузкой при анестезиологическом пособии у пациента с раком ротоглотки / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, А. А. Ли, В. В. Фальтин, В. М. Одышев, В. А. Криницин // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 448–454. doi:10.23888/HMJ2024123448-454.
5. **Васильев, Д. Н.** Результаты хирургического лечения пациентов с орофарингеальным раком с использованием энкефалина / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, А. А. Ли // Евразийский онкологический журнал. Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 426-427.
6. **Васильев, Д. Н.** Влияние энкефалина даларгина на метаболизм в периоперационном периоде у больных опухолями орофарингеальной области / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, А. А. Ли, И. П. Путеев, А. В. Пак, А. В. Кушнер // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 29-38. doi:10.21294/1814-4861-2025-24-1-29-38.
7. **Васильев, Д. Н.** Сочетанное применение фаст трекк хирургии и даларгина в лечении больных опухолями орофарингеальной области / Д. Н. Васильев, С. В. Авдеев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов // Жизнеобеспечение при критических состояниях: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции с международным участием; 19-й Всероссийской конференции с международным участием; VI Научно-практической конференции, Москва, 12 – 16 апреля 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Наш Стил". – 2024. – С. 82-83. doi: 0.59043/9785605341932_82. – EDN PUVISS.
8. **Васильев, Д. Н.** Послеоперационные осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области при использовании энкефалинов / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, А. А. Ли // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 18–26. doi:10.25792/HN.2025.13.4.18-26.

Патенты

1. Патент на изобретение РФ № 2822968. Способ периоперационной органопротекции у больных опухолями области головы и шеи / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин,

Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, Л. В. Гердт, М. Н. Стахеева, А. А. Ли // заявитель и правообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ) (RU) - № 2023119709; заявл. 25.07.2023; опубл. 16.07.2024.

2. Патент на изобретение РФ № 2850369. Способ прогнозирования осложнений при хирургическом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями / Д. Н. Васильев, Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, С. В. Авдеев, Д. Ю. Азовская, В. О. Цхай, И. П. Путеев, В. В. Фльтин, Н. М. Хавкин // заявитель и правообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ) (RU) - № 2024139669; заявл. 24.12.2024; опубл. 11.11.2025.