

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

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

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Кульбакин Денис Евгеньевич,
доктор медицинских наук
Авдеев Сергей Вениаминович

Томск - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Статистические данные и факторы риска развития злокачественных опухолей орофарингеальной области	15
1.2 Современные аспекты лечения рака орофарингеальной области.....	17
1.3 Механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем	22
1.4 Влияние проводимого лечения на развитие болевого синдрома.....	28
1.5 Влияние боли на органы и системы организма	32
1.6 Методы обезболивания.....	33
1.7 Нутритивный статус онкологических пациентов.....	39
1.8 Особенности анестезиологического обеспечения в онкохирургии.....	41
1.9 История создания и механизм действия даларгина.....	43
1.10 Влияние даларгина на органы и системы.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	51
2.1 Общая характеристика пациентов.....	51
2.2 Методы предоперационного исследования.....	58
2.3 Методика нутритивной поддержки.....	63
2.4 Методики анестезиологического пособия.....	65
2.4.1 Методика анестезиологического пособия в исследуемой группе	65
2.4.2 Методика анестезиологического пособия в контрольной группе	66
2.5 Методы исследования.....	67
2.5.1 Оценка адекватности анестезиологического обеспечения.....	67
2.5.2 Оценка метаболического статуса	68
2.5.3 Оценка течения раннего послеоперационного периода	69
2.5.4 Оценка состояния системы иммунитета	70
2.5.5 Оценка послеоперационных осложнений	71
2.5.6 Методы статистического анализа полученных материалов.....	71

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	72
3.1 Оценка адекватности и безопасности анестезии при хирургическом лечении рака oroфарингеальной области.....	72
3.1.1 Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы во время анестезии.....	72
3.1.2 Оценка показателей газового состава артериальной крови	77
3.1.3 Оценка нейро-гуморального гомеостаза	80
3.2 Оценка послеоперационного периода	83
3.2.1 Оценка периода посленаркозного восстановления	83
3.2.2 Оценка адекватности обезболивания.....	85
3.2.3 Оценка влияния видов анестезии на морфологический состав крови	89
3.2.4 Динамика основных биохимических показателей	93
3.2.5 Влияние анестезии на свертывающую систему	98
3.3 Оценка иммунного статуса	100
3.4 Оценка влияния видов анестезии на метаболические процессы	109
3.5 Оценка частоты развития и характер послеоперационных осложнений	111
3.6 Онкологические результаты	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ.....	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным ВОЗ в 2022 г. в мире было выявлено 18741966 случаев злокачественных новообразований [246]. 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 [120]. Также показатель 5-летней выживаемости больных за последние годы остается без изменений, и по разным источникам составляет до 56 % при T₃₋₄ стадии [201].

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 [245]. Однако каждый из применяемых методов лечения обладает выраженным агрессивным потенциалом и способен индуцировать развитие осложнений, что сопровождается значительными метаболическими нарушениями. К последним относятся расстройства гемодинамики, активация системы гемостаза, изменения газового состава крови и развитие гиперкатаболического состояния. При чрезмерной выраженности данных патологических реакций на фоне угнетения компенсаторно-приспособительных механизмов, они приобретают свойства самостоятельного патогенетического фактора, существенно отягощающего течение периоперационного периода, индуцируя развитие тромбгеморрагических осложнений, замедление репаративных процессов и обострение хронических заболеваний.

При выборе лечебной тактики у онкологических пациентов необходимо учитывать комплекс системных нарушений, индуцированных опухолевым процессом. К числу таких нарушений относятся гиповолемия,

интоксикация, обусловленная прогрессирующим и распадом новообразования, анемический синдром, нарушения в системе гемостаза, иммуносупрессия, а также развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) [123].

Хирургический этап лечения является важнейшим компонентом комбинированного метода лечения у больных опухолями полости рта и ротоглотки. 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 [95,149]. Боль в свою очередь является одним из главных стрессовых факторов [42], при котором, помимо функционального и морального дискомфорта происходит активация симпатической нервной системы [62]. 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.

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. Современные научные работы подтверждают повышенную вероятность прогрессирования опухолевого роста при применении опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [164]. Последние исследования идентифицировали такие неблагоприятные последствия лечения, как опиоид-

индуцированная гиперальгезия [236, 147] и супрессия иммунной функции [172]. Опиоидные соединения проявляют генерализованное иммуносупрессивное действие: угнетают цитолитическую функцию НК-клеток, уменьшают выработку иммуностимулирующих цитокинов, подавляют фагоцитарную активность и антителогенез. Параллельно наблюдается торможение генерации провоспалительных цитокинов моноцитарными клетками и ингибирование экспрессии интерлейкина-2 активированными Т-лимфоцитами [164]. Экспериментальные данные также подтверждают проонкогенные свойства фентанила [229]. Своё негативное влияние на онкологические результаты также могут внести нейроэндокринные и воспалительные компоненты стресс-ответа на хирургическую травму [183].

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 [183].

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: корригирует 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 [182]. 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 [156, 226]. Помимо этого, в ряде исследований была подтверждена безопасность применения данного препарата у пациентов с онкологическими заболеваниями [16, 79]. 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 аналгезии 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 орофарингеальной 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 орофарингеальной 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 анализ 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Статистические данные и факторы риска развития злокачественных опухолей орорфарингеальной области

В последние годы во всех странах мира, в том числе и в Российской Федерации, растет заболеваемость злокачественными опухолями головы и шеи. В 2020 г. в мире было выявлено 18094716 случаев злокачественных новообразований [246]. У 562328 пациентов был диагностирован рак головы и шеи, с локализацией в полости носа и околоносовых пазухах, слизистой оболочке губы, полости рта, слюнных железах, носоглотке, ротоглотке, гортаноглотке и гортани.

Проведенный анализ эпидемиологической ситуации по онкологическим заболеваниям в Российской Федерации показал, что в 2021 году было зарегистрировано 580415 первичных случаев злокачественных новообразований (из них 265039 у мужчин и 315376 у женщин). Данный факт свидетельствует о сохраняющейся негативной тенденции к росту онкологической заболеваемости. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в расчете на 100 тысяч населения России достиг значения 396, что на 4,4 % выше уровня 2020 года. Пациенты онкологического профиля, в основном, старше трудоспособного возраста (65,4 %).

Если присмотреться к структуре заболеваемости злокачественными опухолями населения РФ рак полости рта и глотки являются наиболее распространенной формой среди всех злокачественных новообразований головы и шеи. Указанная категория нозологических форм в структуре общей онкологической заболеваемости за 2021 год занимала 1,14 % и 0,48 % соответственно. В Российской Федерации в течение 2021 года зарегистрировано 8461 первичный случай злокачественных новообразований полости рта (прирост 55 % за десятилетний период) и 5097 случаев рака

глотки (увеличение на 77 % за 10 лет) [40]. За анализируемый период общее количество летальных исходов от всех зафиксированных причин в России достигло 2 441 594 случаев. Особую озабоченность вызывает то, что 279 032 случая смерти были связаны со злокачественными новообразованиями. В структуре онкологической смертности новообразования губы, ротовой полости и глотки стали причиной гибели 9 225 пациентов. Коэффициент летальности при злокачественных поражениях полости рта и глотки составил 9,3 % и 15,3 % соответственно, что отражает крайне неблагоприятный прогноз при данной локализации опухолевого роста [40]. Абсолютное большинство (до 90 %) злокачественных процессов челюстно-лицевой области репрезентировано плоскоклеточным раком с различной степенью гистологической дифференцировки [66, 91, 94].

Ключевыми факторами риска развития орофарингеального рака признаны табакокурение и употребление алкоголя. Одновременно, в течение последних лет сформирован обширный корпус научной информации, полученной в ходе эпидемиологических, клинических и молекулярно-биологических исследований, который достоверно подтверждает этиологическое участие вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенезе плоскоклеточного рака орофарингеальной области [168, 212, 126].

К дополнительным факторам риска относятся: особенности питания, степень загрязнения окружающей среды, иммунологический статус пациента, а также патогенное влияние микрофлоры на слизистую оболочку ротовой полости [28].

Установлено, что экспозиция ионизирующей радиации (включая систематическое выполнение стоматологических рентгенографических исследований) способна выступать автономным фактором риска возникновения злокачественных поражений слюнных желёз [160].

Согласно актуальным статистическим материалам, при сохранении существующих тенденций роста первичной выявляемости новообразований ротовой полости и глотки, возможно прогнозировать последующее

нарастание глобальных показателей заболеваемости раком указанной локализации, в том числе в пределах Российской Федерации.

1.2 Современные аспекты лечения рака оротарингеальной области

Проблематике лечения пациентов с опухолями головы и шеи посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов. В настоящее время общепринятым стандартом терапии местнораспространенных стадий злокачественных новообразований данной локализации является комбинированный подход, включающий хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию в различных последовательностях и комбинациях [212, 213, 215].

Применение комбинированного подхода в лечении пациентов с опухолями головы и шеи демонстрирует значительную эффективность, что подтверждается показателями 5-летней выживаемости: до 90 % для больных с I стадией заболевания, 75-80 % для II стадии, 45-75 % для III стадии и до 50 % для отдельных форм рака на IV стадии [86].

Лучевая терапия или химиолучевая терапия проводится как в адъювантном, так и в неoadъювантном режиме в зависимости от выбранной стратегии лечения [213, 12,58, 93].

В современной онкологической практике существует обоснованное мнение, что предоперационная лучевая терапия представляет собой эффективный инструмент профилактики рецидивов и метастазирования опухолей головы и шеи [66, 4]. Согласно данным международных клинических исследований, в экономически развитых странах лучевая терапия применяется у 60-70 % онкологических пациентов, при этом ее эффективность на ранних стадиях заболевания сопоставима с хирургическим лечением. Ряд авторов отмечает, что при локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое

небо) возможно использование лучевой терапии или химиолучевой терапии в качестве самостоятельного метода лечения [66, 31,72, 155].

В то же время лучевая терапия не лишена отрицательных влияний на организм пациента. Несмотря на усовершенствование техники, которое значительно снизило токсичность ЛТ [127], большинство пациентов по-прежнему испытывают тяжелые побочные эффекты [112]. В 10-16 % случаев после проведения лучевой терапии развивается перихондрит хрящей гортани и трахеи различной степени тяжести, характеризующийся длительно сохраняющимися симптомами: отек слизистых оболочек, болезненные ощущения в зоне гортани, дыхание стридорозного характера и дисфония устойчивого типа. У пациентов данной категории этап хирургического лечения может характеризоваться значительным замедлением процессов регенерации, что оказывает негативное влияние на послеоперационное восстановление. Указанная группа осложнений демонстрирует недостаточный ответ на фармакотерапию изолированного типа, что обуславливает необходимость применения мероприятий реабилитационных комплексного характера [70].

В результате воздействия ионизирующего излучения в полости рта происходит каскад сложных патофизиологических изменений. Эти изменения включают воспалительные и деструктивные процессы, которые приводят к необратимой дегенерации органов и тканей. Одним из заметных последствий является развитие радиоиндуцированного кариеса, характеризующегося деминерализацией структуры зуба из-за изменения состава эмали и дентина. Кроме того, ионизирующее излучение может снижать скорость выделения слюны, приводя к ксеростомии, которая еще больше усугубляет проблемы со здоровьем полости рта, снижая естественные защитные и очищающие свойства слюны. Кроме того, клеточные мембраны, выстилающие слизистую оболочку полости рта, подвергаются дифференцированному повреждению, что влияет на их структурную целостность и функциональность. Это повреждение клеток

может нарушить нормальные физиологические процессы в полости рта, такие как поддержание сбалансированного pH среды и ферментативной активности в слюне. Изменение кислотно-щелочного равновесия и ферментативного профиля слюны еще больше способствует ухудшению здоровья полости рта, потенциально повышая восприимчивость к заболеваниям полости рта, увеличивая частоту белково-энергетической недостаточности пациентов после оперативного вмешательства. [25, 35, 176].

Для улучшения исходов при лечении злокачественных новообразований в современные протоколы активно интегрируются фармакологические средства [7, 190]. Современные протоколы лечения ряда новообразований полости рта и ротоглотки предусматривают обязательное применение химиолучевой терапии. Фармакологические агенты потенцируют радиочувствительность неопластических клеток, обеспечивая элиминацию гипоксических и радиорезистентных клонов с последующей редукцией объема опухоли. Реализованный комплекс клинико-экспериментальных изысканий подтверждает максимальную терапевтическую эффективность производных платиновой группы (цисплатина, карбоплатина) у пациентов с плоскоклеточным раком челюстно-лицевой области, демонстрирующих синергетическое взаимодействие при сочетанном применении с лучевой терапией.

Существенно, важно подчеркнуть, что фармакологические агенты, параллельно с реализацией лечебного воздействия, потенцируют увеличение вероятности усугубления радиационных поражений – охватывающих как немедленные, так и отсроченные последствия лучевого воздействия. Синхронно цитостатические препараты осуществляют выраженное органотоксическое влияние, модифицируя функциональные характеристики кардиоваскулярной системы, почечных структур, печеночной паренхимы, респираторного тракта и желудочно-кишечной системы. Накопленное токсическое влияние на различные физиологические системы провоцирует системные нарушения гомеостатического равновесия, нуждающиеся в

интенсивной коррекции на протяжении всего курса комбинированной терапии. Особую клиническую значимость данное обстоятельство приобретает у онкологических пациентов с исходно существующими системными расстройствами, ассоциированными с неопластическим процессом: уменьшением объема циркулирующей крови, эндогенной интоксикацией продуктами опухолевого распада, снижением уровня сывороточных протеинов, анемическим синдромом, нарушениями в системе гемостаза и дисбалансом иммунологической реактивности. Указанные патофизиологические изменения формируют порочный круг: с одной стороны, они ограничивают переносимость агрессивного лечения, с другой – усугубляются его побочными эффектами, что диктует необходимость разработки персонализированных подходов к сопроводительной терапии и мониторингу [26, 65].

Патологические изменения, сформированные вследствие основного заболевания, создают неблагоприятный преморбидный фон для реализации противоопухолевой терапии, различные методы которой обладают самостоятельным повреждающим потенциалом. Наибольшие диагностические сложности связаны с латентным характером функциональных нарушений органов, развивающихся на фоне начальных циклов химиотерапии и манифестирующих исключительно в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде. Согласно данным исследований, предшествующая химиолучевая терапия существенно угнетает регенеративный потенциал тканей в зоне оперативного вмешательства вследствие развития постлучевого фиброза, микроциркуляторной ангиопатии и локальной иммуносупрессии. Эти патоморфологические изменения значительно увеличивают риск послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомозов и формирование длительно незаживающих ран, что диктует необходимость разработки специализированных алгоритмов ведения данной категории пациентов [142]. Предоперационное применение лучевой терапии,

химиотерапии или их комбинации сопровождается развитием комплекса неблагоприятных патофизиологических сдвигов в организме пациентов. Лучевое воздействие в терапевтических дозах усугубляет нарушения белково-азотистого обмена и способствует дальнейшему снижению объема циркулирующей крови. Ионизирующее излучение индуцирует вазодилатацию и повышает проницаемость капиллярной стенки, что приводит к диспропорции между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла с последующим нарушением периферической перфузии. Снижение общего периферического сопротивления на этом фоне усугубляет метаболические расстройства и способствует прогрессированию дисфункции миокарда, что клинически проявляется нарастающей тахикардией и снижением артериального давления.

Хирургический этап лечения является важнейшим компонентом комбинированного метода лечения у больных опухолями полости рта и ротоглотки. Учитывая тот факт, что у большинства больных (60-80 %) злокачественные опухоли орофарингеальной области диагностируется на III и IV стадии, им выполняются расширенные оперативные вмешательства с резекцией больших фрагментов мягких тканей и костных структур полости рта и шеи.

Примерно 30 % пациентов с онкологическими заболеваниями орофарингеальной и челюстно-лицевой области, проходящих комбинированное лечение, требуют проведения высокотехнологичного реконструктивно-восстановительного лечения [44, 92].

Развитие реконструктивно-пластической хирургии в современной онкологии значительно расширило возможности выполнения сложных оперативных вмешательств по удалению органокомплексов с одномоментной реконструкцией дефектов в области головы и шеи [208].

Указанные хирургические вмешательства являются формой выраженной агрессии, провоцирующей развитие системных реакций со стороны организма. Патофизиологической основой формирующихся

компенсаторных реакций служит выраженная нейроэндокринная активация, ассоциированная с интенсификацией метаболических превращений, значительными расстройствами системной гемодинамики, дисфункцией жизненно важных органов, усилением катаболических путей, возрастанием нагрузки на миокард, повышенной предрасположенностью к нарушениям ритма, активацией коагуляционного потенциала и угнетением иммунологической реактивности. Генез указанных патофизиологических сдвигов обусловлен не только афферентной ноцицептивной импульсацией, но и комплексом механико-химических воздействий, объемом кровопотери и расстройствами газотранспортной функции, которые потенцируют каскадную активацию нейрогуморальных и рефлекторных механизмов на всех уровнях организации биологической системы [27, 144].

Изложенное обосновывает необходимость разработки новой концепции анестезиологического обеспечения подобных оперативных вмешательств. Указанная клиническая проблема получает первостепенную значимость в связи с тем, что длительность анестезиологического пособия продолжает оставаться ключевым детерминирующим условием формирования системных послеоперационных осложнений при выполнении хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области и шейной зоне.

1.3 Механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем

Боль является один из наиболее распространенных, обременительных и вызывающих страх симптомов, с которыми сталкиваются пациенты с раком.

Боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением, или с последствиями повреждения тканей [217].

Согласно рекомендациям Объединенной комиссии по аккредитации медицинских учреждений [113], оценка болевого синдрома, включая его интенсивность и характер, включена в перечень основных витальных

показателей при первичном осмотре пациента наравне с другими жизненно важными функциями. Следует особо отметить, что феномены боли и ноцицепции не являются идентичными. Ноцицепция представляет собой физиологический механизм передачи и обработки повреждающих стимулов, включающий процессы трансдукции, проведения и центральной интеграции сигналов через специализированные нейрональные структуры – аллогенные медиаторы, афферентные проводящие пути и центральные отделы нервной системы. В отличие от этого, боль представляет собой сложное психофизиологическое состояние, интегрирующее не только сенсорный, но и эмоционально-волевой компонент. Данный феномен демонстрирует неполную корреляцию с объективным повреждением тканей, поскольку его формирование включает сложные процессы нейропластичности и когнитивной обработки, выходящие за рамки простой ноцицептивной передачи.

Согласно временной классификации, болевые синдромы подразделяются на острые и хронические. Острая боль выполняет защитную биологическую функцию, возникая, как реакция на тканевое повреждение при травмах, оперативных вмешательствах или термических поражениях. Данный вид боли характеризуется ограниченной продолжительностью – от нескольких суток до нескольких недель, с возможным удлинением периода при замедленных процессах репарации тканей [103, 111]. Недостаточная терапия острой боли способна инициировать её трансформацию в хроническую форму. Хронический болевой синдром беспокоит пациентов свыше трёх месяцев и в большинстве случаев демонстрирует резистентность к стандартным терапевтическим вмешательствам.

Появление боли, как главного стрессового фактора, связано с 4 процессами: трансдукция, трансмиссия, модуляция, перцепция [42].

Трансдукция болевой импульсации реализуется посредством трехуровневой нейрональной системы, обеспечивающей трансмиссию сигнала от периферических ноцицептивных рецепторов до церебральных

корковых центров. Сенсорные нейроны первого порядка локализованы в спинальных ганглионарных образованиях, топографически расположенных в зоне межпозвоночных фораминальных отверстий. Аксональные отростки нейронов второго порядка, соматические тела которых размещены в дорсальных роговых структурах спинального мозга, пересекают срединную линию через вентральную спаечную комиссуру и формируют спиноталамический проводящий путь в структуре латерального канатика. Терминали этих нейронов устанавливают синаптические связи с таламическими ядрами, где локализованы третичные нейроны. Их аксонные проекции проходят через внутреннюю капсулу, интегрируются в состав лучистого венца и завершаются в соматосенсорной зоне коры – постцентральной извилине [84, 199].

Повреждение тканей при проведении любого из указанных видов лечения приводит к активации и сенсibilизации ноцицепторов. Возникающие ноцицептивные сигналы передаются по миелинизированным Аδ-волокам в таламус, который выполняет функцию интегративного центра сенсорной информации. Дальнейшая модуляция болевого сигнала осуществляется посредством нисходящих и восходящих механизмов, способных как ослаблять, так и усиливать восприятие боли [108]. Восприятие боли представляет собой сложный процесс, включающий распознавание, локализацию и формирование реакции на болевые стимулы. В обработку ноцицептивной информации вовлечены многочисленные церебральные структуры, включая соматосенсорную кору, отвечающую за дискриминацию и локализацию боли, миндалевидное тело, модулирующее аффективный компонент, гиппокамп, участвующий в формировании болевой памяти, а также другие образования лимбической системы, обеспечивающие интеграцию эмоционально-мотивационных аспектов болевого восприятия. В соматосенсорной коре обрабатывается сенсорная информация, связанная с болью, что позволяет локализовать болевое ощущение на теле. Миндалевидное тело играет решающую роль в эмоциональном аспекте

восприятия боли, способствуя субъективному переживанию боли и связанной с ним эмоциональной реакции. Гиппокамп, известный своей ролью в формировании и восстановлении памяти, также участвует в обработке боли. Он может способствовать кодированию и хранению воспоминаний, связанных с болью, влияя на восприятие боли в будущем и реакции на нее. Кроме того, лимбическая система, которая включает в себя такие структуры, как миндалевидное тело, гиппокамп и поясная кора, объединяет сенсорные, эмоциональные и когнитивные аспекты восприятия боли. [101].

Помимо функций получения и первичной обработки сенсорной информации, а также обеспечения нисходящего контроля болевой чувствительности, отдельные ядра ствола головного мозга участвуют в активации вегетативной нервной системы. Данные структуры модулируют симпатические и парасимпатические реакции, обеспечивая интеграцию ноцицептивных сигналов с вегетативными ответами организма, что проявляется изменениями сердечного ритма, артериального давления, дыхания и других физиологических параметров в ответ на болевое воздействие [133]. Эти центры связаны также с другими областями мозга, которые участвуют в вегетативной регуляции [106].

Вегетативная нервная система играет ключевую роль в организации системного ответа организма на боль.

Генез и трансляция ноцицептивных сигналов реализуются посредством комплексных нейрохимических механизмов. В условиях тканевой деструкции возникает первичная гипералгезическая реакция, активируемая высвобождением болепотенцирующих медиаторов из травмированных структур: гистамин синтезируется мастоцитами, базофильными гранулоцитами и кровяными пластинками; серотонин генерируется мастоцитами и тромбоцитами; брадикинин формируется при активации фактора Хагемана системы коагуляции [247]. Параллельно фиксируется эфлюзия катионов калия из дезинтегрированных клеточных единиц. При

цитоплазматической деградации фосфолипаза A_2 осуществляет каталитическое расщепление мембранных фосфолипидов с последующим образованием арахидоната. Циклооксигеназный фермент инициирует его биотрансформацию в простагландин E_2 [140]. Липоксигеназный путь обеспечивает катаболизм арахидоновой кислоты в гидропероксилированные метаболиты, выполняющие функцию предшественников в биосинтезе лейкотриеновых медиаторов [249]. Тканевая травма запускает развитие нейрогенного воспалительного процесса, клинически детерминированного вторичной гипералгезией, патогномоничными проявлениями которой выступают: локальная гиперемическая реакция, отечность тканевых структур и повышенная перцептивная чувствительность к ноцицептивным стимулам. Данный патохимический процесс детерминирован экскрецией нейропептидных агентов, преимущественно субстанцией Р и кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), провоцирующих дилатацию сосудов, усиление васкулярной проницаемости и непосредственную сенситизацию ноцицептивных окончаний [57].

В нейрональных структурах спинного мозга формируется феномен центральной сенситизации, основными нейрехимическими медиаторами которой выступают: субстанция Р, холецистокинин, вазоинтестинальный полипептид, аланин, ангиотензин, кальцитонин-ген-родственный пептид, а также возбуждающие аминокислотные соединения – L-глутамат и L-аспартат. Данные нейротрансмиттерные агенты, вступая во взаимодействие со специфическими рецепторными комплексами клеточных мембран, модулируют порог возбудимости нейрональных структур, инициируя каскад внутриклеточных сигнальных процессов: активацию вторичных мессенджерных систем, фосфорилирование белковых молекул и мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных депо [57]. Глутаматергические и аспартатергические системы, активируя NMDA-

рецепторные комплексы, играют определяющую роль в патофизиологии сенситизации. Стимуляция NMDA-рецепторных каналов повышает интранейрональную концентрацию ионов кальция и активирует фосфолипазные ферменты, катализирующие превращение фосфатидилхолиновых соединений в арахидоновую кислоту – ключевой прекурсор простагландиновых медиаторов. Параллельно активация указанных рецепторных структур индуцирует экспрессию NO-синтазных ферментов, потенцируя синтез оксида азота. Простагландины и оксид азота усиливают экзоцитоз возбуждающих аминокислот в спинальных структурах. Следовательно, формирование болевого синдрома включает многоуровневые молекулярные процессы, каждый из которых реализуется через специфические рецепторные системы [244].

Эндогенная антиноцицептивная система обладает способностью ингибировать ноцицептивную активность вплоть до её полного подавления [22]. К центральным компонентам этой регуляторной системы у человека принадлежат: периакведуктальное серое вещество, ретикулярная формация мозгового ствола, ядерные комплексы шва, таламические и гипоталамические ядерные образования, хвостатое ядро, элементы внутренней капсулы, лимбические структуры и корковые отделы головного мозга [175,139,148]. Ослабление болевой чувствительности достигается благодаря активности ингибиторных нейромедиаторов, в число которых входят глицин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Данные нейротрансмиттерные вещества выполняют ключевую функцию в осуществлении сегментарного подавления ноцицептивной передачи на уровне спинного мозга [177]. Согласно актуальным научным воззрениям, ГАМК стимулирует секрецию мет-энкефалина, который посредством активации опиоидных рецепторных комплексов повышает пороговые значения болевой чувствительности [76]. Аденозин также участвует в регуляции ноцицептивной передачи в дорсальных рогах спинальных структур, при этом его антиноцицептивное действие опосредуется через A₁-

рецепторные образования, а проноцицептивное – посредством A_2 -рецепторных механизмов [57]. Надсегментарное ингибирование болевой импульсации реализуется через α_2 -адренергические рецепторы, серотониновые рецепторные комплексы, а также μ -, δ - и κ -подтипы опиоидных рецепторов. Распределение опиоидных рецепторных структур включает: терминальные отделы С-волокон в дорсальных рогах спинного мозга, нисходящие модуляторные пути спинально-церебральной направленности и церебральные образования, задействованные в проведении ноцицептивных сигналов [174]. Эндогенными активаторами этих рецепторных комплексов служат нейропептидные соединения: эндорфины и энкефалины, в частности β -эндорфин, лей-энкефалин и мет-энкефалин. Современные научные данные указывают, что окситоцин – нейрогормональное соединение задней доли гипофиза – также может рассматриваться в качестве биологически активного вещества нейропептидной природы, являющегося компонентом антиноцицептивной системы [163].

1.4 Влияние проводимого лечения на развитие болевого синдрома

Мета-анализ 122 исследований показал, что около 55 % пациентов испытывают боль во время лечения рака; 40 % испытывают боль после проведенного лечения [230].

Противонкологическое лечение способно провоцировать развитие болевых синдромов у онкологических больных через следующие патогенетические механизмы: болевой синдром после оперативного вмешательства, обусловленный травматизацией тканей и повреждением нервных образований; болевые проявления после химиотерапевтического воздействия, характеризующиеся периферической нейропатией, воспалением слизистых оболочек и постгерпетической невралгией; болевые ощущения, индуцированные лучевой терапией, включающие радиационную

нейропатию, поражение спинного мозга и вторичные неоплазии нервной системы [114].

Пациенты также могут испытывать острую боль от эффектов, связанных с лечением рака, таких как вызванный химиотерапией мукозит [181], вызванные химиотерапией боли в опорно-двигательном аппарате [221], боли в послеоперационной ране [145], вызванные радиацией мукозит, дерматит или энтерит [116, 117].

Индукцированная химиотерапией нейропатия – частая причина снижения качества жизни [122]. Поражение афферентных периферических нервов при ХТ подразумевает, что боль преимущественно нейропатического происхождения [240]. Однако помимо невропатической боли, не нейропатические болевые компоненты также могут иметь значение: при невропатии нарушаются сенсорная и двигательная функции и развиваются нефизиологические паттерны движений, что приводит к биомеханическому стрессу и мышечной костно-суставной боли [128, 184].

Для многих пациентов излечившихся от злокачественной опухоли боль может стать хронической как долгосрочное последствие лечения онкологического процесса. В частности, препараты платины могут вызывать вызванную химиотерапией периферическую невропатию, которая проявляется в виде боли у некоторых пациентов [159]; хирургическое вмешательство может привести к боли связанной с выраженным рубцовым процессом [130].

Радиационно-индуцированный мукозит полости рта (RIOM) является одним из основных токсических воздействий ионизирующего излучения и повреждений нормальных тканей, возникающих в результате лучевой терапии. Радиационно-индуцированный мукозит полости рта встречается у 80 % облученных пациентов с раком головы и шеи и достигает 100 % у пациентов с измененными режимами фракционированием при проведении лучевой терапии. RIOM 3 и 4 степени были зарегистрированы у 56 % пациентов с опухолями головы и шеи, получавших лучевую терапию.

Побочные эффекты и последствия радиационно-индуцированного мукозита полости рта включают боль в полости рта у 69 % пациентов, дисфагию у 56 % пациентов, необходимость применения опиоидных анальгетиков у 53 % пациентов [194, 129].

Согласно данным клинических исследований, свыше 80 % пациентов после оперативных вмешательств отмечают наличие острой послеоперационной боли [104], при этом порядка 75 % прооперированных оценивают её интенсивность как умеренную, выраженную или экстремальную [153]. Параллельно установлено, что от 9,7 % до 13,9 % пациентов сталкиваются с персистенцией болевого синдрома, трансформирующегося в хроническую форму, сохраняющуюся за пределами нормального периода тканевой репарации (2-3 месяца) [239, 248]. В зависимости от характера выполненного оперативного пособия, от 6 % до 64 % прооперированных демонстрируют клинические признаки невропатической боли, что отражает значительную вариабельность болевых исходов в зависимости от типа хирургического вмешательства [137, 146]. В соответствии с номенклатурной классификацией Международной ассоциации по исследованию болевых синдромов (IASP), невропатический болевой синдром определяется как боль, возникающая вследствие структурного повреждения или функционального нарушения в периферических или центральных отделах соматосенсорной нервной системы [239].

Формирование хронической послеоперационной боли обусловлено двумя ключевыми факторами: недостаточностью интра- и послеоперационного обезболивания (10-70 % случаев) и наличием хронических функциональных нарушений в сочетании с психосоциальным дистрессом (около 5 % случаев). Неадекватное купирование острой послеоперационной боли представляет собой основной прогностический фактор развития персистирующего болевого синдрома после хирургического вмешательства [146, 102].

Данные факторы были установлены на основании обследования 80 млн. пациентов прооперированных в США [242, 235].

Неадекватное купирование болевых проявлений отрицательно сказывается на жизненном уровне пациентов, провоцирует полиорганные функциональные расстройства, тормозит восстановительные процессы, увеличивает риски послеоперационных патологических состояний и хронизации болевого синдрома [104].

Обеспечение действенного обезболивания сопряжено со существенными сложностями у больных после обширных оперативных вмешательств в краниофациальной области и шейной зоне. Спецификой отличаются радикальные хирургические операции при злокачественных поражениях оральной полости и ротоглоточной зоны с метастатическим вовлечением регионарных лимфоузлов, осуществляемые с реконструкцией или без таковой, которые отличаются значительной инвазивностью, продолжительностью исполнения и выраженной травматизацией тканей. Обозначенные обстоятельства закономерно обуславливают формирование стойкого и продолжительного альгического синдрома, нуждающегося в реализации мультимодального подхода к аналгезии [26, 65].

Анализ систематизированных данных о распространенности острого послеоперационного болевого синдрома за последние 40 лет демонстрирует отсутствие существенной положительной динамики в его эффективном контроле. Несмотря на достижения в фармакотерапии и разработке новых методов обезболивания, частота и интенсивность послеоперационной боли остаются клинически значимой проблемой [234, 170].

Международное сообщество по исследованию болевых синдромов в своих официальных документах акцентирует важность научных изысканий, ориентированных на анализ особенностей как кратковременной, так и персистирующей послеоперационной боли [234]. Болевой синдром признан проблемой глобального масштаба, нуждающейся в координированных

международных действиях по предотвращению и результативной терапии [170].

Таким образом, анализ литературных данных по эпидемиологии боли, связанной с лечением онкологических пациентов, позволяет констатировать высокую актуальность данной проблемы. Послеоперационная боль приобрела характер эпидемии, что диктует необходимость обеспечения адекватного обезболивания в периоперационном периоде для предотвращения развития хронического болевого синдрома, который существенно ограничивает функциональную жизнедеятельность пациентов и в ряде случаев приводит к стойкой инвалидизации.

1.5 Влияние боли на органы и системы организма

В современной клинической практике болевые синдромы, включая послеоперационные, сохраняют статус значимой медико-социальной проблемы. Продолжаются интенсивные исследования новых фармакологических агентов, терапевтических схем и методик послеоперационной аналгезии, поскольку неэффективное купирование боли способствует увеличению частоты послеоперационных осложнений и показателей летальности. К числу фундаментальных патофизиологических проявлений болевого синдрома, наряду с функциональными нарушениями и психоаффективными расстройствами, относится активация симпатико-адреналовой и парасимпатической систем вегетативной регуляции [33, 180]. Возбуждение симпатического звена вегетативной нервной системы провоцирует увеличение метаболических потребностей тканей, в том числе сердечной мышцы, и усиливает общее периферическое сосудистое сопротивление, что манифестирует клинической симптоматикой в виде тахикардии, артериальной гипертензии и ухудшения микроциркуляторной перфузии. Усиление метаболических потребностей при одновременном ухудшении доставки кислорода может индуцировать ишемические

изменения в миокарде [60], а снижение перфузии органов-мишеней (печень, почки, желудочно-кишечный тракт) потенцирует развитие полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде. Патофизиологическим субстратом болевого синдрома выступает формирование системного воспалительного ответа на хирургическую травму и компоненты анестезиологического пособия [1].

Неадекватное обезболивание оказывает негативное влияние на респираторную функцию – отмечается уменьшение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушение мукоцилиарного клиренса, формирование ателектазов, развитие пневмонии и гипоксемии [227].

При интенсивном альгическом синдроме наблюдается стимуляция нейроэндокринных регуляторных механизмов: возрастает уровень катаболических гормональных агентов (глюкагона, вазопрессина, альдостерона, ренина и ангиотензина-II) на фоне снижения продукции анаболических медиаторов (инсулина и тестостерона). Данный гормональный дисбаланс сопровождается активацией катаболических путей, обуславливающих возникновение гипергликемических состояний и гипопротеинемии [180], что является значимым компонентом прогрессирования нутритивной недостаточности у больных со злокачественными поражениями oroфарингеальной зоны. Неадекватное обезболивание и послеоперационная боль коррелируют с активацией коагуляционного каскада и повышенной вероятностью тромботических событий.

1.6 Методы обезболивания

Каждому пациенту, перенесшему хирургическое вмешательство, гарантировано право на адекватную послеоперационную аналгезию. Законодательство Российской Федерации в сфере здравоохранения гарантирует право пациента на «устранение болевых ощущений, вызванных

заболеванием или выполнением медицинских вмешательств». Совершенствование системы послеоперационного обезболивания в российском здравоохранении является приоритетным направлением профессиональной деятельности врачей-анестезиологов и реаниматологов [64].

В 2013 году проведено исследование, в которое вошли 115775 пациентов, в критерии включения из которых вошли 50523 человека из 578 хирургических отделений в 105 клиниках Германии. Цель работы – провести сравнительную оценку интенсивности боли после различных хирургических вмешательств [158]. Более 60 % пациентов считают противоболевую терапию как неудовлетворительную. Тем не менее, в настоящее время происходит совершенствование хирургических техник (лапароскопия, торакоскопия, артроскопия); улучшение общих анестезиологических схем лечения; мультимодальная терапия боли; интраоперационный риск основных показателей заболеваемости и смертности снижается.

Следовательно, необходимо обеспечить адекватную аналгезию в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики потенциальных осложнений, включая формирование хронического послеоперационного болевого синдрома [110, 234]

Сложными и не до конца решенными остаются вопросы выбора адекватного метода обезболивания, которое должно обеспечить не только адекватную защиту организма от стресс-реакции на хирургическую травму и проводимое лечение онкопатологии, но в том числе компенсацию нейрогуморальных изменений данного лечения.

В настоящее время стратегия купирования послеоперационной боли базируется на принципах мультимодальной аналгезии (ММА), ключевой идеей которой является минимизация применения опиоидных анальгетиков посредством комбинированного назначения препаратов, обладающих различными механизмами фармакологического действия.

Представленная терапевтическая стратегия предполагает интеграцию неопиоидных анальгетиков, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие выраженным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Тем не менее, применение НПВС связано с рядом нежелательных явлений; в частности, выявлена взаимосвязь между их использованием и повышенным риском развития острого повреждения почек у больных после кардиохирургических вмешательств [216]. Наиболее благоприятный профиль безопасности среди ненаркотических анальгетиков демонстрирует парацетамол, что подтверждается данными рандомизированных контролируемых исследований [193]. Согласно результатам многочисленных работ, его применение не только снижает интенсивность послеоперационной боли по сравнению с плацебо, но и уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках [173]. В дополнение к НПВС и парацетамолу, в схемы послеоперационного обезболивания включают α_2 -адреномиметик дексмедетомидин, габапентин (или прегабалин), а также трамадол [141].

Одним из препаратов, применяемых в рамках мультимодальной аналгезии, является амидный местный анестетик лидокаин, который вводится в виде пролонгированной внутривенной инфузии. Данное средство продемонстрировало свою эффективность в качестве адъювантного компонента ММА при абдоминальных [60,61] и торакальных оперативных вмешательствах [134], а также в педиатрической практике при хирургических операциях на органах брюшной полости [88].

Во время хирургических вмешательств регионарная анестезия выделяется среди прочих, как наиболее надежный метод обезболивания. Это обусловлено блокадой проведения нервных импульсов по афферентным и эфферентным путям между периферическими рецепторами и структурами спинного мозга, что приводит к ингибированию процесса ноцицептивной трансмиссии. Методы регионарной анестезии находят всё более широкое применение и приобретают существенное значение в клинической практике

врачей-анестезиологов. С регионарной анестезией связан ряд преимуществ, включая лучший контроль послеоперационной боли, снижение потребности в системных опиоидах, снижение частоты тошноты, более раннее восстановление функции желудочно-кишечного тракта и более быстрый период восстановления. Однако выполнение этой методики сопряжено со значительным риском развития осложнений [171,71].

Периферические нервные стволы характеризуются вариабельностью топографо-анатомического положения, гистологического строения и уязвимости к повреждающим воздействиям. Ключевые патогенетические механизмы интраневрального повреждения, ассоциированные с проведением проводниковой анестезии, включают механическую травматизацию, ишемизацию тканей, нейротоксическое влияние местных анестетиков и развитие воспалительной реакции. Основная причина неврологических осложнений после проводниковой анестезии, вероятно, связана с механическим повреждением нервных пучков или непреднамеренным введением местных анестетиков в эти пучки, что приводит к дегенерации миелина и аксонов. Случаи неврологических осложнений после проводниковой анестезии значительно различаются, что затрудняет интерпретацию литературы из-за различий в методологиях исследований и зарегистрированных неврологических исходах [119, 105, 202].

Случайные причины, выходящие за рамки обычной компетенции анестезиолога, включают блокаду ретробульбарного нерва и блокаду нижнего альвеолярного нерва. Токсичность от блокады ретробульбарного нерва вызвана субарахноидальным распространением анестетика, вызывающего анестезию ствола мозга, что может проявляться в виде изменения психического статуса, апноэ и судорог. Богатая сосудами область крыловидно-нижнечелюстного пространства увеличивает риск внутрисосудистого введения иглы, который может достигать 15,3 % даже среди опытных челюстно-лицевых хирургов. Так внутриартериальное

введение местного анестетика может привести к непосредственному воздействию на головной мозг, что в свою очередь вызовет судороги.

Нейроаксиальная блокада подвергается непрерывному пересмотру, в настоящий момент не являясь золотым стандартом в обезболивании [219].

Опиоиды по-прежнему широко применяются для периоперационного обезбоживания в большинстве зарубежных и отечественных клиник. Ретроспективный анализ более 30 тыс. пациентов 380 американских клиник показал, что опиоиды в послеоперационном периоде получают около 95 % пациентов. В Европе частота использования опиоидов составляет 70 %. Однако применение опиоидных средств, в качестве главного средства борьбы с болью, может приводить к развитию наркозависимости. Статистически ежегодно от наркозависимости в США умирает более 35 тыс. человек – во многом это связано беспрепятственным назначением опиодов в стационарах. [209]. Употребление опиоидов создает проблемы, выходящие за рамки медицины, такие как воздействие на психическое здоровье, влияние на членов семьи, финансовые затраты и расстройства, связанные со злоупотреблением опиоидами.

Исследования показывают, что воздействие опиоидов во время лечения острой боли является серьезным фактором риска для пациентов стать долгосрочными потребителями опиоидов, даже когда острая боль утихла и опиоиды больше не подходят [107, 138].

Недавнее исследование с использованием данных SEER и Medicare о 46789 пожилых людях, излечившихся от злокачественной опухоли, и 138136 лицах из контрольной группы, не страдающих онкологической патологией, показывает значительно более высокое хроническое употребление опиоидов у тех, кто получал лечения по поводу опухолевого процесса, за счет выраженного болевого синдрома. По некоторым данным требуется не менее 6 лет, чтобы употребление опиоидов вернулось к контрольному уровню [222].

Согласно данным многочисленных исследований, применение опиоидных анальгетиков коррелирует с повышенной частотой послеоперационных осложнений. Современные исследования доказывают способность данной группы препаратов провоцировать развитие таких патологических состояний, как опиоид-индуцированная гипералгезия [236] и иммуносупрессия. Подтверждено, что опиоидные анальгетики оказывают подавляющее действие на функциональную активность NK-клеток, продукцию цитокинов, фагоцитарную функцию и синтез антител [172, 220, 195].

Значительным ограничением длительной терапии опиоидными анальгетиками является возникновение запора (нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника), что отрицательно сказывается на возможностях ранней активизации пациентов, выборе адекватной нутритивной поддержки и усугубляет течение белково-энергетической недостаточности [132].

Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают увеличение риска метастазирования и рецидивирования злокачественных новообразований на фоне применения опиоидной послеоперационной аналгезии, в особенности при использовании морфина [164].

Таким образом, своевременное выявление и оптимальное лечение послеоперационной боли посредством внедрения безопасных и результативных методов аналгезии призваны обеспечить сокращение частоты осложнений послеоперационного периода, улучшение показателей удовлетворенности больных, уменьшение времени нахождения в отделении реанимации и снижение продолжительности стационарного лечения у онкологических больных после операций на oroфарингеальной зоне.

1.7 Нутритивный статус онкологических пациентов

Опухолевый процесс поражает не только определенные органы, но и оказывает широкое воздействие на метаболическую систему и нутритивный статус пациента в целом. Состояние метаболической функции онкологических больных является важнейшим аспектом комплексного лечения злокачественных образований, однако его часто упускают из виду. Недостаточное питание является распространенной и серьезной проблемой среди онкологических больных, и, по различным оценкам, от 30 до 80 % из них в той или иной степени страдают от белково-энергетической недостаточности.

Клинические последствия данного патологического состояния могут носить выраженный характер, оказывая негативное влияние на результативность терапии, уровень качества жизни и показатели общей выживаемости.

Развитие нутритивной недостаточности у онкологических пациентов обусловлено комплексом патогенетических механизмов, связанных как с наличием злокачественного новообразования, так и с проводимым противоопухолевым лечением. Эти факторы могут влиять на потребление питательных веществ пациентом, их усвоение и метаболизм.

Злокачественная опухоль сама по себе может привести к метаболическим и физиологическим изменениям, в частности раковой кахексии. Это состояние, характеризующееся потерей веса, атрофией мышц и истощением жировой ткани, несмотря на достаточное потребление калорий. Этим заболеванием страдают до 80 % онкологических больных, особенно с раком полости рта и ротоглотки, а также желудочно-кишечного тракта. Интоксикация, связанная с распадом опухоли также может увеличить энергетические потребности организма, что приводит к потере веса даже при достаточном потреблении калорий [121].

Методы лечения онкозаболеваний, такие как химиотерапия [115], лучевая терапия [205] и хирургическое вмешательство, могут привести к нарушению нутритивного статуса из-за их прямого и косвенного воздействия на организм пациента [227]. Эти лечебные мероприятия могут вызвать тошноту, рвоту, воспаление или язвенные дефекты полости рта и ротоглотки, изменение вкуса, снижение аппетита, сухость во рту, затрудненное глотание, желудочно-кишечные расстройства, нарушение пищеварения и всасывания.

Тем не менее, ключевая роль в прогрессировании проявлений белково-энергетической недостаточности принадлежит хирургической агрессии. Оперативное вмешательство индуцирует комплекс патофизиологических реакций, включающих секрецию стресс-регулирующих гормонов и провоспалительных медиаторов, что приводит к формированию синдрома системного воспалительного ответа, играющего центральную роль в патогенезе критических состояний. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов в системном кровотоке потенцирует катаболизм гликогена, липидов и протеинов, вследствие чего в циркуляторное русло высвобождаются глюкоза, свободные жирные кислоты и аминокислоты. Данные метаболиты утилизируются для обеспечения процессов раневого заживления и минимизации последствий операционного стресса. Однако эндогенных энергетических и пластических ресурсов может оказаться недостаточно ввиду высокой травматичности оперативного вмешательства или предшествующего дефицита нутриентов. Для обеспечения оптимальных сроков восстановления гомеостаза и репарации тканей после хирургической травмы организм требует адекватного поступления энергетических субстратов и нутриентов [189]. Совокупный метаболический ответ на системное воспаление проявляется развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Активируется каскад катаболических процессов – интенсивно расходуются белковые и липидные ресурсы, при этом распад эндогенных протеинов быстро приводит к уменьшению мышечной массы. Именно поэтому неадекватная компенсация

белково-энергетических потерь сопровождается снижением мышечного компонента и развитием нутритивной недостаточности госпитального генеза [67, 68].

Нутритивный дефицит закономерно приводит к нарушениям синтеза и функционирования компонентов иммунной системы, поскольку поддержание резистентности организма пациента, перенесшего хирургическую агрессию, требует постоянной метаболической поддержки [99]. Экзогенная недостаточность микронутриентов усугубляется эндогенным дефицитом, что снижает резистентность организма к воздействию факторов внешней среды.

Не исключено влияние и психологического стресса, депрессии и беспокойства пациентов, связанные с диагностикой и лечением рака [161], которые приводят к снижению аппетита и неправильному питанию, что еще больше усугубляет белково-энергетическую недостаточность.

Вследствие этого раннее выявление недостаточности питания путем тщательной оценки имеет важное значение, как комплексный междисциплинарный подход к ее устранению. Оптимизируя нутритивную терапию, выполняется важная задача в повышении устойчивости пациентов к лечению, ускорении заживления операционной раны, улучшении качества их жизни и повышении показателей выживаемости.

1.8 Особенности анестезиологического обеспечения в онкохирургии

На протяжении последнего пятнадцатилетнего периода в онкохирургии наблюдается стабильная тенденция к усложнению технического исполнения оперативных вмешательств и увеличению их радикальности. Кардинальному пересмотру подверглись критерии отбора пациентов с местно-распространенными злокачественными заболеваниями для хирургического лечения, в том числе при использовании неoadъювантных и адъювантных режимов химиолучевой терапии [26, 27].

Внедрение современных хирургических технологий в онкологической практике требует качественного анестезиологического сопровождения, обеспечивающего не только купирование болевой импульсации и операционного стресса, но и создание оптимальных условий для выполнения хирургического вмешательства. Особую клиническую значимость приобретает вопрос выбора метода анестезиологического пособия. Больные со злокачественными новообразованиями обнаруживают значимые отличия от пациентов общехирургического профиля в аспектах соматического и психического здоровья, особенностях иммунного ответа, а также в наличии осложнений предыдущей противоопухолевой терапии [26]. Общая интоксикация организма, резкие нарушения гомеостаза и инволютивные изменения существенно увеличивают степень операционно-анестезиологического риска. В этой связи для онкологической клиники актуальными остаются вопросы, связанные с риском наркоза и раннего постнаркозного периода.

В современной медицинской литературе не сформировано единой позиции относительно оптимального выбора методов анестезии при хирургическом лечении онкологических заболеваний. Ключевыми ориентирами при определении тактики обезболивания служат: обеспечение максимальной защиты от болевой импульсации, достижение высокой контролируемости и безопасности анестезии, создание условий для оптимального послеоперационного восстановления, формирование действенной системы послеоперационной аналгезии с минимальным подавлением дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, а также предотвращение токсического воздействия на пациента и медицинский персонал. Несмотря на обширный выбор фармакологических препаратов для анестезии, подбор лекарственных средств для больных с исходно ограниченными компенсаторными возможностями значительно сужен в связи с выраженным угнетающим действием большинства анестетиков на витальные функции.

Распространенные в современной практике комбинированные протоколы общей анестезии на основе внутривенных анестетиков, опиоидных анальгетиков и бензодиазепинов не полностью реализуют возможности синергетического эффекта, отличаются ограниченной управляемостью и часто вызывают развитие послеоперационного угнетения центральной нервной системы. В указанном контексте представляет научный и практический интерес применение стресс-протекторного препарата даларгина в комбинации с предоперационной углеводной нагрузкой, обладающих рядом положительных фармакодинамических эффектов. Несмотря на накопленный определенный опыт использования даларгина в анестезиологической практике, отдельные аспекты его клинического применения требуют дальнейшего изучения и научного обоснования.

1.9 История создания и механизм действия даларгина

В 1971 году А. Гольдштейн и его коллеги обнаружили специфические рецепторы морфина в тканях головного мозга [169]. В 1974 году научной группой под руководством Л. Терениуса и А. Вальстрема были обнаружены эндогенные соединения, способные избирательно связываться с опиоидными рецепторами [238]. Вскоре была установлена пептидная структура данных биологически активных веществ. В процессе исследований выявлены два пептида со сходной структурой, различающиеся аминокислотным остатком в С-концевой позиции, получившие название мет-энкефалин и лей-энкефалин.

В период 1970-1980-х годов существенно продвинулись разработки в области синтеза физиологически активных пептидных соединений. Открытие энкефалинов способствовало расширению знаний о семействе опиоидных пептидов (ОР), определяемых как нейропептиды, обладающие способностью к специфическому взаимодействию с опиоидными рецепторными комплексами. Эти открытия заложили основу для химического синтеза не только эндогенных пептидов, но и многочисленных аналогов. Многие из

этих аналогов обладают большей селективностью в биологической активности, повышенной стабильностью и длительным действием по сравнению со своими природными аналогами [18].

Научные изыскания по созданию высокоэффективных опиоидных аналогов концентрировались на механизмах их взаимодействия с δ -опиоидными рецепторами, играющими ключевую роль в реализации вегетативных эффектов опиоидных соединений [243, 232]. В результате продолжительных экспериментальных исследований был идентифицирован перспективный пептидный препарат: синтетический аналог лей-энкефалина, получивший название даларгин. Синтез данного соединения осуществлен в лаборатории пептидного синтеза ВКНЦ АМН СССР под научным руководством профессора М. И. Титова [85].

Модификация молекулярной структуры лей-энкефалина в составе даларгина обуславливает наличие у него уникальных фармакологических характеристик, отличающих его от других представителей класса опиоидных пептидов. В даларгине глицин заменен на D-аланин, замедляющий деградацию пептидов энкефалиназами, а к С-концу добавлен аргинин. Этот положительно заряженный аргинин предотвращает попадание даларгина в высшие отделы ЦНС, оправдывая его название: D-Ala-Arg. В крови препарат распадается на фрагменты, два из которых (N-концевые пента- и тетрапептиды) проявляют опиоидную активность, в то время как другие не проявляют ее. Аргинин, входящий в состав молекулы, может способствовать его высвобождению в процессе метаболизма [38] и повышению уровня оксида азота [19].

В отличие от других опиоидных препаратов, которые являются наркотическими средствами, структура даларгина предотвращает проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет избежать зависимости [23, 49,5, 14]. Однако олигопептиды могут миновать ГЭБ и проникать в спинномозговую жидкость при интраназальном введении.

Период полувыведения даларгина составляет ~2 минуты, при этом он воздействует на δ - и, в меньшей степени, μ -рецепторы. Взаимодействие с δ -рецепторами обеспечивает вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов [45]. Большинство его фармакологических эффектов зависит от взаимодействия с опиоидными рецепторами, что подтверждается способностью налоксона блокировать их действие. [11, 211, 36].

Проведенные в 1990-х годах многочисленные экспериментальные и клинические исследования способствовали выяснению физиологической роли энкефалинов в механизмах формирования стресс-реакции, в частности – позволили установить, что данные нейропептиды выполняют функцию эндогенного антистрессового фактора [69, 50, 48].

Точный механизм действия даларгина остается неясным, и исследования продолжаются [17, 124, 197].

К началу 2010-х годов в мире было зарегистрировано всего 60 синтетических пептидных препаратов, в том числе 14 в России. Даларгин остается первым и единственным препаратом, разработанным на основе эндогенных пептидов, что является важной вехой в российской фармакологии и биомедицинских технологиях [10].

1.10 Влияние даларгина на органы и системы

В последние десятилетия исследователи уделяют значительное внимание терапевтическим возможностям даларгина, синтетического аналога энкефалинов, при различных патологиях. Даларгин обладает уникальным сочетанием фармакологических свойств, что позволяет использовать его в различных областях медицины, включая гастроэнтерологию, кардиологию, пульмонологию, хирургическую практику, анестезиологию и интенсивную терапию.

Его основные фармакологические эффекты:

1. Антистрессорное действие.

Препарат подавляет гормонально-метаболические реакции на стресс, что снижает его повреждающее воздействие [10, 51].

2. Антигипоксическое и антиишемическое действие.

Препарат защищает ткани при кислородной недостаточности, снижает повреждение при ишемии и реперфузии [74, 37, 90].

3. Иммуномодуляция.

Даларгин нормализует активность нейтрофилов и повышает неспецифическую резистентность организма [98].

Установлено, что указанный энкефалин оказывает модулирующее влияние на активацию нейтрофильных гранулоцитов, демонстрируя разнонаправленные эффекты. У лиц без сопутствующей патологии пептид вызывает дозозависимую стимуляцию функциональной активности нейтрофилов *in vitro*, что подтверждается увеличением популяции активированных клеток и усилением активности НАДФН-оксидазного комплекса. А у пациентов в травматичный этап операции происходит значительная депрессия NO-секреторной активности нейтрофилов. Тем самым реализуется его противовоспалительное действие как на интактные, так и на преактивированные бактериальными компонентами нейтрофилы [29].

Среди прочих иммуноспецифических эффектов использования препарата стоит отметить снижение образования TNF- α во время хирургических вмешательств. При терапии тяжёлых форм кожного васкулита зафиксировано подавление активности хелперных лимфоцитов и регуляторных механизмов аутоиммунного ответа, стимуляция супрессорного звена иммунитета, снижение синтеза иммуноглобулинов классов A, M, G и уменьшение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, что существенно повышает эффективность проводимого лечения [59].

4. Антиоксидантные свойства.

Препарат уменьшает перекисное окисление липидов и защищает клетки от окислительного стресса [226, 32].

5. Органопротекция.

Органопротекция, как одно из ведущих направлений медицины, в наши дни уже считается синонимом самой анестезии, ведь проведение анестезиологических методик неразрывно связано с сохранением функциональной активности клеток организма. В этой связи стоит более внимательно рассмотреть каждый из эффектов препарата.

Даларгин оказывает кардио-, гепато- [20], гастро- [14], нефро- [214] и, пульмо-, церебропротективные действия [28].

В качестве частных примеров использования данного препарата можно привести некоторые исследования и их результаты. Так в одной из работ, на животных было показано снижение повреждения тканей поджелудочной железы при панкреатитах [8].

Также доказан лечебный эффект при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [3].

Реализация указанных позитивных эффектов на желудочно-кишечный тракт, включая его митогенное воздействие, предположительно опосредована присутствием в молекулярной структуре фармакологического средства аминокислоты аргинина [24].

При стресс-индуцированных повреждениях лёгких препарат снижает воспаление, отёк легочной ткани, распад сурфактанта и улучшает газообмен за счет уменьшения активации ПОЛ [87].

Даларгин доказал свою эффективность при лечении острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца (ИБС). Он снижает повреждение кардиомиоцитов, уменьшая концентрацию ферментов, таких как креатинфосфокиназа и лактатдегидрогеназа, и ограничивает зону некроза за счет угнетения выработки избытка катехоламинов, а также снижения выраженности ПОЛ, гиперсекреции вазопрессина, уровня катепсина D, и увеличения ресинтеза гликогена [2].

Включение даларгина в схему медикаментозной поддержки при выполнении коронарной ангиопластики связано с улучшением параметров

системной гемодинамики, уменьшением потребности в нитратных препаратах, восстановлением сердечной функции благодаря стабилизации клеточных мембран, нормализацией диастолических показателей левого желудочка и снижением дисперсии интервала QT [15].

Антиаритмический эффект, как составляющая кардиопротективного действия препарата, ассоциирован с модуляцией периферических μ -опиоидных рецепторов [53, 73]. В связи с чем происходит замедление проведения возбуждения в области атриовентрикулярного узла и предотвращается электрическая нестабильность сердца при постинфарктном кардиосклерозе [185].

Зарегистрированы различные эффекты на сосудистый компонент организма. Так, в работе по изучению стресс-протекции даларгином выявлено, что препарат способен предотвращать стресс-индуцированный спазм периферических сосудов [96]. А последнее большое исследование [30] доказало протекторный эффект препарата на эндотелий сосудов. Такое защитное действие может обеспечивать сохранение функционального сосудистого барьера при угрожающих жизни критических состояниях.

В другой работе было доказано снижение риска развития гипокинетического типа кровообращения при использовании данного гексапептида [55].

Совокупное действие указанных патогенетических процессов в итоге способствует уменьшению зоны некротического поражения при инфаркте миокарда, стабилизации ритмической деятельности сердца, оптимизации параметров системного и периферического кровообращения: возрастанию ударного и минутного объемов кровообращения, повышению среднего артериального давления, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и усилению сократительной способности миокарда.

6. Регенерация тканей.

Не меньшее значение в хирургическом лечении онкологических больных имеет вопрос заживления послеоперационных ран. В этой связи, препарат изучался с целью оценки регенеративных возможностей.

Стимуляция регенерации тканей данным пептидом была известна еще в прошлом веке, в связи с чем он активно применяется в гастроэнтерологии для лечения язвенной болезни и гастропатий [82].

Препарат ускоряет заживление кожных ран и послеоперационных дефектов, улучшает регенерацию сосудов и кожи [21,89].

Применяется для улучшения регенерации тканей, профилактики ишемии и заживления послеоперационных ран, в том числе при лечении синдрома диабетической стопы и артериальной недостаточности [75,34].

7. Цитопротекция и антиоксидантное действие.

Даларгин предотвращает повреждения жизненно важных органов, включая легкие, печень, почки и сердце, за счет стабилизации клеточных мембран и снижения активности ПОЛ [78].

8. Противоопухолевая защита.

Исследования показывают, что даларгин безопасен при онкопатологии, и не только не способствует росту опухолей, а напротив, обладает противоопухолевым эффектом, ингибируя пролиферацию клеток остеосаркомы [16]. Отмечается его способность ускорять регенерацию костной ткани за счет активации мезенхимальных стволовых клеток. Кроме того, он ингибирует роста опухолевых клеток линии HOS.

Препарат, усиливая противоопухолевую защиту, снижает частоту рецидивов и метастазирования у больных со злокачественными опухолями ЛОР-органов [56].

Наличие комплекса позитивных фармакодинамических характеристик и уникальных клинических эффектов фармакологического средства обусловило его применение в терапии онкологических пациентов [79]. Все этапы проведенных исследований были верифицированы клиническими и лабораторными методами. Интеграция даларгина в схему общей анестезии

демонстрировала ряд преимуществ, в сравнении, со стандартными протоколами терапии у больных онкологического профиля. Существенную роль сыграл факт низкой токсичности даларгина, обусловленный его принадлежностью к эндогенным метаболитам.

9. Антидепрессивное и антиноцицептивное действие.

Даларгин проявляет анксиолитический эффект, нормализует поведение в стрессовых тестах, снижает восприятие боли [97, 52].

В связи с указанными фактами, даларгин начал широко применяться в хирургии как компонент комплексной анестезии и средство экстренной помощи в реанимации [34].

С учетом специфики патофизиологических изменений, наблюдаемых у пациентов онкологического профиля, представляется перспективным и клинически оправданным применение даларгина в рамках комбинированной химиолучевой терапии. По нашему мнению, использование даларгина у данной категории больных является патогенетически обоснованным и требует дальнейшего углубленного изучения. Способность данного нейропептида модулировать эндогенные физиологические процессы без значительного воздействия на параметры гомеостаза рассматривается как уникальное и перспективное фармакологическое свойство. Интеграция даларгина на различных этапах лечения онкологических заболеваний и его комбинация с другими фармакологическими агентами открывает новые возможности для применения в современной онкологической и анестезиологической практике, повышает профиль безопасности терапии и, в конечном итоге, может положительно влиять на показатели качества и продолжительности жизни пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование выполнено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента № 39 РФ от 24.12.93 № 2288). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 2 от 18.01.2023).

Работа представляет собой одноцентровое нерандомизированное исследование, носит проспективный характер. Каждый пациент, включенный в исследование, подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Окончательному анализу были подвергнуты данные 60 наблюдений.

В исследование вошли только больные, которым оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты со злокачественными новообразованиями орофарингеальной локализации стадий T₁₋₄N₀₋₃M₀.
2. Возрастной диапазон от 18 до 75 лет включительно.
3. Функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла.
4. Отсутствие необходимости проведения продолжительной предоперационной коррекции (не более 72 часов).
5. Планирование оперативного вмешательства в первую половину суток.
6. Получение информированного добровольного согласия на выполнение хирургического лечения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие генерализованного опухолевого процесса.
2. Отказ пациента от предложенного хирургического лечения.

3. Декомпенсированные соматические патологии, являющиеся противопоказанием к операции (кардиоваскулярные, эндокринные, ренальные или печеночные нарушения в стадии декомпенсации).

4. Интраоперационная кровопотеря, потребовавшая гемотрансфузий.

5. Послеоперационная кровопотеря, в первые 24 часа, потребовавшая трансфузионной терапии.

6. Наличие опиоидной зависимости, требующей увеличения дозировок анальгетиков в интра- и послеоперационном периоде [39, 191].

7. Никотиновая зависимость, ассоциированная с необходимостью повышения доз опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде [6, 178].

8. Пациенты с табакокурением включались при документально подтвержденном отказе от курения за 30 суток до операции [81, 125].

9. Беспричинная гипергликемия в предоперационной фазе при отсутствии диагностированного сахарного диабета, поскольку данное состояние требует увеличения дозировок опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [83].

В исследовании приняли участие 60 пациентов с операбельными формами злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки с морфологически подтвержденным диагнозом, проходившие лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ в период 2023-2024 годов.

В зависимости от вида примененного анестезиологического пособия все участники были рандомизированы на две группы. Исследуемую группу составили 30 пациентов, получавших в периоперационном периоде нутритивную поддержку в комбинации с введением даларгина. В контрольную группу вошли 30 пациентов, которым хирургическое вмешательство выполнялось в соответствии со стандартным протоколом анестезиологического сопровождения.

Ниже представлен дизайн исследования (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Распределение по группам проводилось методом «случай-контроль».

Как видно из данных, представленных в таблице 1, большинство больных, находились в возрастном диапазоне от 50 до 70 лет. Антропометрические данные и демографические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту

Пол	Возраст (годы)				р	Итого
	41-50	51-60	61-70	>70		
Исследуемая группа	7	8	10	5	0,959	30
Контрольная группа	5	10	12	3		30
Всего (n)	12	18	22	8		60
Всего (%)	20	30	36,7	13,3		100
Примечание - уровень значимости (р) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.						

Таблица 2 – Антропометрические показатели пациентов

Параметр	Исследуемая группа	Контрольная группа	р
Вес до операции, кг	72,8 (59,5; 77,2)	73,2 (63,9; 80,4)	0,544*
Рост, м	1,7 (1,7; 1,7)	1,7 (1,7; 1,8)	0,514*
ИМТ	24,5 (21,4; 26,4)	24,5 (22,9; 26,4)	0,745*
Пол, муж/жен	13 (43,3 %) / 17 (56,7 %)	16 (53,3 %) / 14 (46,7 %)	0,606 **
Примечания: 1 * - уровень значимости (р) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни; 2 ** - уровень значимости (р) рассчитан с использованием критерия Хи-квадрат.			

При анализе распространенности опухолевого процесса было отмечено, что большинство пациентов обеих групп имели II стадию (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Распределение больных по местной распространенности опухолевого процесса, T

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.			

Таблица 4 – Распределение больных по характеру поражения лимфатических узлов шеи, N

Статус лимфоузлов	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	Исследуемая группа	Контрольная группа	
N ₁	7	10	0,399
N ₂	4	3	0,700
N ₃	0	1	0,334
Всего	11	14	>0.05
Примечание – уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

С учётом степени локального распространения неоплазии всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение. Объём

оперативных вмешательств определялся топикой и распространённостью опухолевого процесса и был сопоставим в сравниваемых группах (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных по объему оперативного вмешательства

Объем операции	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	исследуемая группа	контрольная группа	
Комбинированная резекция ротоглотки	7 (23,3 %)	6 (20 %)	0,764
Комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти	8 (26,7 %)	9 (30 %)	0,784
Резекция нижней челюсти	6 (20 %)	5 (16,7 %)	0,749
Комбинированная резекция верхней и нижней челюсти	0 (0 %)	1 (3,3 %)	0,334
Резекция языка	7 (23,3 %)	5 (16,7 %)	0,529
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.			

Результаты предоперационного обследования продемонстрировали значительную частоту коморбидных состояний в исследуемой популяции. Кардиоваскулярная патология была верифицирована у 88,3 % пациентов, включая нозологические формы ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения I-III ФК, аритмий и нарушений проводимости, а также артериальной гипертензии II-III стадии. Помимо этого, была верифицирована

сопутствующая патология со стороны респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и других органов (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных в зависимости от характера сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Количество больных, абс.ч. (%)		Р
	исследуемая группа	контрольная группа	
Сердечно - сосудистая патология	28 (46,7)	25 (41,7)	0,237
Хронические легочные заболевания	2 (3,3)	3 (5)	0,654
Хронические заболевания органов ЖКТ	23 (38,3)	19 (31,7)	0,268
ХНМК	2 (3,3)	4 (6,7)	0,401
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (13,3)	7 (11,7)	0,775
Примечание - уровень значимости (р) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

У значительной части больных сравниваемых групп злокачественный процесс комбинировался с одной (78 %) или несколькими (58,4 %) клинически релевантными нозологическими единицами фоновых патологий. Объективно подтверждено, что полиморбидный статус пациента достоверно увеличивает вероятность развития осложнений в периоперационном периоде.

Распределение больных в зависимости от степени риска общей анестезии, согласно классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA), представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных в зависимости от риска общей анестезии

Категории физического статуса по ASA	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	исследуемая группа	контрольная группа	
ASA 2	25 (83,3 %)	27 (90 %)	0,459
ASA 3	5 (16,7 %)	3 (10 %)	0,458
Примечание - уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

Для снижения периоперационных рисков проводилась предоперационная подготовка, нацеленная на оптимальную коррекцию выявленных коморбидных состояний. Медиана индекса коморбидности по шкале Чарлсона в обеих группах совпадала и достигала 5 [4; 6] баллов. Следовательно, сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по структуре и выраженности сопутствующей патологии, степени операционно-анестезиологического риска и соматическому статусу. Выявленные минимальные расхождения по отдельным изучаемым параметрам не достигали статистической значимости.

2.2 Методы предоперационного исследования

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.

Глобальная инициатива [123] руководства в области недоедания рекомендует двухэтапный подход к диагностике недоедания; во-первых, скрининг на предмет риска недоедания и, во-вторых, оценка для постановки диагноза и определения степени тяжести недоедания.

Основополагающую роль в оценке риска развития нутритивной недостаточности отводилась индексу Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) [109].

Скрининг на основании NRS-2002 представлял собой двухэтапную оценку нутритивного статуса пациента (таблица 8). На первом этапе необходимо было ответить "да" или "нет" на 4 вопроса:

Если хотя бы на один из вопросов получен положительный ответ, то проводился окончательный скрининг (таблица 8, блок 2).

Таблица 8 – Шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002

Блок 1

1	Индекс массы тела менее 20,5	Да	Нет
2	Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?	Да	Нет
3	Имелось ли недостаточное питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
4	Имеется ли серьезное заболевание (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)?	Да	Нет
При наличии ответа "Да" на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку Ответ "Нет" на все вопросы - повторный скрининг проводится через неделю			

Блок 2

Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
0 баллов - нет нарушений	Нормальный питательный статус	0 баллов - нет нарушений	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл - легкое	Потеря массы более 5% за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50 - 75% от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл - легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла - умеренное	Потеря массы более 5% за последние 2 мес. или ИМТ 18,5 - 20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25 - 60% от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла - средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла - тяжелое	Потеря массы тела более 5% за 1 мес. или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0 - 25% от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла - выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по APACHE-II > 10)
Возраст пациента 70 и более лет - прибавить 1 балл к общей сумме.			
> 3 баллов - высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки. < 3 баллов - повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.			

После выполнения комплексного обследования высокий риск нутритивной недостаточности определяли при сочетании следующих факторов:

- значение NRS-2002 более 3 баллов;
- и/или уровень альбумина менее 30 г/л;
- и/или уровень преальбумина менее 20 г/л;
- ИМТ менее 18,5 кг/м².

С учетом исследованных показателей нутритивного статуса решался вопрос о проведении рутинной подготовки к оперативному вмешательству или повторной оценке нутритивного статуса через 7 суток после начала нутритивной терапии. Назначения предоперационного питания может быть представлена согласно дизайн-схеме (рисунок 2).



Рисунок 2 – Дизайн-схема назначения предоперационного питания

Помимо вышеобозначенного, оценивался уровень ситуативной тревожности по сокращенной шкале тревоги Спилбергера, содержащей 6 вопросов (State-TraitAnxietyInventory, STAI-6) [131]. Опрос проводился в день операции, пациенты отвечали на вопросы в отсутствие врача, время на заполнение теста не ограничивалось.

2.3 Методика нутритивной поддержки

Подход к проведению предоперационного голодания доказал свое пагубное влияние на различные звенья гомеостаза, в том числе реакцию организма на стресс и долгосрочные результаты хирургического лечения. Наиболее часто встречающийся период голодания мог длиться 12-16 часов, после чего физиологически запасы гликогена в печени фактически истощались. Это создает состояние, при котором легко утилизируемая энергия недоступна, и в сочетании с повышенными метаболическими потребностями хирургического вмешательства может иметь пагубное влияние на клинический исход.

В настоящее время подход был подвергнут сомнению, и было продемонстрировано, что предоставление питательных веществ, в том числе углеводной нагрузки, в предоперационный период может ослабить раннюю послеоперационную метаболическую реакцию, улучшить резистентность к инсулину и сократить время восстановления. Основная гипотеза заключается в том, что реакция на травму и выраженность стресс-ответа частично зависит от метаболической ситуации в начале операции [207] и [188]. Голодание в начале операции служит лишь дополнительным стрессом, и было продемонстрировано, что состояние сытости приводит к снижению послеоперационной резистентности к инсулину и улучшению метаболической функции [186].

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.

Углеводная нагрузка является одним из рекомендуемых методов контроля метаболической реакции путем введения изотонической прозрачной жидкости, содержащей углеводы, перед операцией, чтобы пациенты могли приступить к операции сытыми, а не натощак [187]. Преимуществами углеводной нагрузки является снижение инсулинорезистентности, что, в свою очередь, сокращает пребывание в стационаре, послеоперационные осложнения [225], снижает мышечный катаболизм [136, 150] и улучшает стабильность интраоперационной гемодинамики.

Обоснование пероральной предварительной нагрузки заключается в трех аспектах:

- чтобы избежать обезвоживания перед операцией и улучшить самочувствие пациентов [166];
- чтобы обеспечить безопасную общую анестезию на пустой желудок, без повышенного риска легочной аспирации содержимого желудка [206];
- давать достаточно большую углеводную нагрузку, чтобы позволить пациенту находиться в состоянии метаболического питания перед операцией, что оказывает благотворное влияние на снижение резистентности к инсулину [143, 207] и катаболизма, а также на сохранение мышечной функции, измеряемой силой захвата [167, 203].

С этой целью могут использоваться внутривенный раствор глюкозы или же пероральные формы углеводных напитков с различным составом.

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. Данная дозировка углеводов подтверждена при операциях в различных областях хирургии, в том числе и онкологии [233].

2.4 Методики анестезиологического пособия

Подготовку пациентов обеих групп проводили по общепринятой схеме:

- за 12 часов до операции проводили профилактическую антикоагулянтную терапию в виде низкомолекулярного гепарина;
- При поступлении в операционную всем больным устанавливался периферический венозный катетер с внутренним диаметром 1,1-1,3 мм;
- за 30 мин перед операцией вводили антибиотик пенициллинового ряда в комбинации с ингибитором бета-лактамаз в профилактической дозе внутривенно;
- Поддержание нормотермии осуществлялось с использованием конвекционных обогревающих устройств [152, 192].

2.4.1 Методика анестезиологического пособия в исследуемой группе

Значимым отличием в проведении анестезиологического обеспечения в исследуемой группе явилось использование препарата даларгина. В соответствии с общепринятыми стандартами лекарственной терапии, выбор способа введения фармакологического препарата и определение его дозировки должны учитывать фармакодинамические свойства лекарственного средства и индивидуальную устойчивость пациентов к стрессорным факторам [34].

Доказано, что внутривенное болюсное введение даларгина в дозировке 0,1 мг/кг массы тела инициирует развитие гипотензивной реакции, сопровождающейся положительным инотропным и хронотропным

действием, улучшает сократительную способность миокарда и вызывает урежение частоты сердечных сокращений у больных с инфарктом миокарда [53]. В научных источниках также зафиксирован феномен тахифилаксии при применении даларгина, проявляющийся снижением клинической эффективности при пролонгированной терапии [17].

В связи с данными фактами, нами выбрана дозировка в 45-55 мкг/кг/ч в зависимости от уровня АД, чтобы избежать явлений гипотонии. Данный препарат в расчетной дозировке начали вводить сразу после установки периферического венозного катетера.

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 отдельная интубация трахеи. Основной наркоз проводился ингаляцией севофлурана 1,5-2 об. % с введением фентанила 2-10 мкг/кг/ч. Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому контуру аппаратом Drager Primus (Германия). По окончании оперативного вмешательства инфузия даларгина прекращалась, и вводился 1 мг данного препарата внутримышечно однократно.

2.4.2 Методика анестезиологического пособия в контрольной группе

В группе контроля индукция в общую анестезию осуществлялась пропофолом в дозировке 1,5-2 мг/кг массы тела, фентанилом в дозе 2-6 мкг/кг и рокуронием бромидом в количестве 0,6 мг/кг. Выполнялась отдельная интубация трахеи. Поддержание анестезии обеспечивалось ингаляцией севофлурана в концентрации 1,5-2 об. % с непрерывной инфузией фентанила со скоростью 2-10 мкг/кг/час. Искусственная вентиляция лёгких проводилась по полужакрытому контуру с использованием аппарата Drager Primus (Германия).

2.5 Методы исследования

При проведении исследования применялись специализированные методы диагностики, позволяющие оценить влияние разработанного алгоритма анестезиологического пособия на интенсивность нейрогуморального ответа в ответ на хирургическую травму при выполнении оперативных вмешательств в орофарингеальной области.

2.5.1 Оценка адекватности анестезиологического обеспечения

Контроль эффективности анестезиологического обеспечения проводился с оценкой следующих клинических параметров:

1. Общесоматические показатели: анализ окраски кожных покровов, подвижности глазных яблок, вековых и роговичных рефлексов, фотореакции зрачков.
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 (мобилизация операционного препарата), после завершения хирургического вмешательства и спустя 24 часа после операции.
3. Уровень седации: контролировался посредством церебрального монитора BISVISTA, поддерживаясь в диапазоне 45-50 единиц в соответствии с клиническими рекомендациями [76, 80].
4. Газовый состав артериальной крови: анализ проводился с помощью портативного анализатора EPOC Reader. 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.

2.5.2 Оценка метаболического статуса

В периоперационном периоде проводилась оценка метаболического статуса пациентов.

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.

Концентрация мочевины в урине определялась ферментативно-уреазным методом, а азотистый баланс вычислялся по формуле [13]: $NB = (P/6,25) - (UU \times 0,033 \times 1,25) - 4$, 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. Этот параметр объективно отражает скорость катаболических процессов белкового обмена [198].

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.

2.5.3 Оценка течения раннего послеоперационного периода

Для объективной оценки особенностей течения начального послеоперационного этапа проводился мониторинг параметров, характеризующих функциональное состояние центральной гемодинамики, интенсивность болевого синдрома, частота развития послеоперационной тошноты и рвоты, а также изучалось влияние анестезиологического пособия на клеточный состав периферической крови и параметры метаболизма.

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.

При регистрации болевого синдрома интенсивностью 3-4 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) применялся кеторолак в дозе 30 мг внутривенно. В случаях, когда интенсивность болевого синдрома достигала 5 и более баллов по ВАШ, обезболивание осуществлялось путём внутримышечного введения трамадола в объёме 2 мл 5 % раствора, в случае сохранения боли высокой интенсивности подкожно назначался раствор промедола 2 % - 1 мл. Осуществляли подсчет количества использованных опиоидных анальгетиков во время и после оперативного вмешательства.

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.

2.5.4 Оценка состояния системы 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 (АО «Вектор-Бест», Россия). 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.

2.5.5 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 Клавьен-Диндо [135].

2.5.6 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 Уилкоксона (Т-критерий Вилкоксона). При проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка адекватности и безопасности анестезии при хирургическом лечении рака оротфарингеальной области

Плановое оперативное вмешательство сопряжено с определенным риском нарушения гомеостаза организма. Основные задачи анестезиологического обеспечения в условиях продолжающегося тканевого повреждения заключаются в поддержании жизненно важных функций, а также в предупреждении и коррекции возникающих дисфункциональных расстройств со стороны различных физиологических систем. В данном контексте оценка степени защиты пациента от повреждающего влияния операционной травмы представляет собой одну из ключевых проблем современной анестезиологии.

В клинической практике объективные критерии, позволяющие оценить адекватность анестезиологического обеспечения, базируются на анализе показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также на оценке вегетативного и гуморального гомеостаза.

3.1.1 Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы во время анестезии

Оценка психоэмоционального состояния пациентов перед операцией является важным аспектом в рамках анализа функционального состояния сердечно-сосудистой системы, в связи с возможной активацией симпатической нервной системы и, соответственно, влиянием на предоперационные показатели гемодинамики.

Уровень ситуативной тревожности, оцененный с использованием шкалы STAI-6, продемонстрировал статистически значимые различия между

группами. В частности, состояние пациентов, которым предварительно была проведена углеводная нагрузка, характеризовалось более низкими показателями тревожности (30 ± 4 балла) по сравнению с участниками контрольной группы (40 ± 6 баллов). Анализ данных, полученных в ходе опроса пациентов перед поступлением в операционную, позволил выявить, что состояние больных контрольной группы сопровождалось выраженным психоэмоциональным стрессом, обусловленным переживаниями относительно возможных исходов хирургического вмешательства. В то же время большинство пациентов основной группы сообщали об отсутствии признаков предоперационной тревожности, а через 5-10 минут после введения даларгина описывали свое состояние как эмоционально спокойное и расслабленное.

Показатели гемодинамики (таблица 9) в течение всего периода наблюдения оставались в пределах физиологической нормы. Тем не менее, между группами были зафиксированы различия уже на предоперационном этапе. В частности, зафиксировано статистически достоверное различие по показателям систолического артериального давления: в основной группе значения достигали 124 (118,7; 134,2) мм рт.ст., в то время как в группе сравнения – 138 (129,7; 147) мм рт.ст.

Таблица 9 – Динамика гемодинамических показателей

Показатель	Группа	До операции	После индукции	Травматичный этап	Окончание операции	Через 1 сутки
АД сис, мм рт.ст	Исследуемая	124 # (118,7; 134,2)	110 *,# (102; 117)	114 *,# (111,7; 116)	107 *,# (103; 110)	112 *,# (104,7; 117)
	Контрольная	138 (129,7; 147)	102 * (96,5; 108,5) *	123 * (120; 128,2)	117,5 * (112,5; 121,2)	122 * (113; 128)

Показатель	Группа	До операции	После индукции	Травматичный этап	Окончание операции	Через 1 сутки
АД диас, мм рт.ст	Исследуемая	76 (68,7; 81)	63,5 * (57; 68) #	76 # (72,7; 81,2)	66 *,# (60; 71)	66 *,# (59,5; 74,2)
	Контрольная	72 (67; 81,2)	67 * (58; 76,2)	83 * (76; 87,2)	79 * (75,5; 83)	72 * (65,7; 81,7)
АД ср, мм рт.ст	Исследуемая	91,5 (88,7; 95,2)	78 * (75,7; 82,2)	88,5 *,# (85; 92,2)	79,5 *,# (74,7; 83,5)	81 *,# (76,2; 86,2)
	Контрольная	92,5 (88; 101,5)	76,5 * (72; 86)	95,5 (91; 100,5)	92,5 (87,7; 95,2)	87,5 * (82,7; 93,5)
ЧСС, уд. в минуту	Исследуемая	78 # (71,7; 84)	72 *,# (66; 78,2)	77,5 (69,7; 85)	72,5 * (63,7; 79)	76,5 (70,5; 84)
	Контрольная	83,5 (75,7; 93)	67 * (62,7; 73,2)	77 * (70,7; 85,2)	73,5 * (66,5; 79)	76,5 * (66,7; 83,5)
УО, мл	Исследуемая	71 (67,7; 74,2)	68,5 * (65; 72)	70 # (67; 76,2)	67 * (64; 72)	67 (64; 72)
	Контрольная	73 (67,7; 77)	70 * (65,7; 73)	65 * (61,7; 67,2)	65 * (61; 68,5)	65 (61; 68,5)
СИ, л/мин/м2	Исследуемая	3,1 (2,9; 3,2)	2,7 * (2,5; 2,9)	2,9 # (2,7; 3,3)	2,5 * (2,3; 2,9)	2,5 (2,3; 2,9)
	Контрольная	3,2 (2,8; 3,7)	2,6 * (2,2; 2,8)	2,7 * (2,3; 3,0)	2,6 * (2,3; 2,9)	2,6 * (2,3; 2,9)
ОПСС, дин/с/см5	Исследуемая	1718,5 (1603,7; 1867,7)	1556,5 * (1394; 1640,2)	1668 # (1539,7; 1780,2)	1559,5 *,# (1461,2; 1683)	1559,5 # (1461,2; 1683)
	Контрольная	1747,5 (1553,5; 1896,5)	1493 * (1353,2; 1653)	1999 * (1869; 2046,5)	1853,5 * (1756; 1981,2)	1853,5 * (1756; 1981,2)

Примечания:
1 * р < 0,05 по сравнению с дооперационным этапом;
2 # р < 0,05 между группами.

После проведения индукции в обеих группах отмечается снижение АДср, ЧСС, СИ и ОПСС.

При анализе изменения гемодинамических показателей (рисунок 3) в ходе оперативного вмешательства следует отметить, что применение предварительной углеводной нагрузки в сочетании с даларгином обеспечивало стабильность гемодинамики, что выражалось в поддержании среднего артериального давления (АДср) в пределах $87 \pm 7,1$ мм рт. ст.

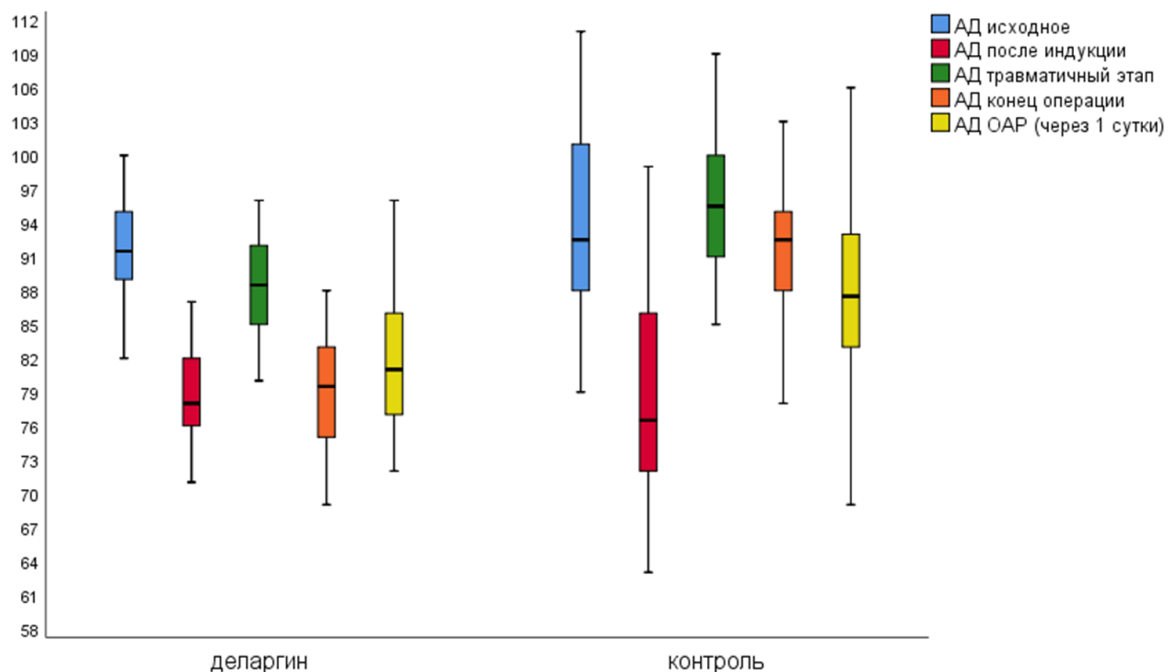


Рисунок 3 – Динамика АД в периоперационном периоде

В травматичный период операции наблюдалась разнонаправленная динамика различных параметров. В частности, увеличение сердечного индекса (СИ) (рисунок 4) было зафиксировано в обеих группах, однако в исследуемой группе прирост данного показателя был статистически значимо выше ($2,9 \pm 0,5$ л/мин/м²) по сравнению с контрольной группой ($2,7 \pm 0,3$ л/мин/м²).

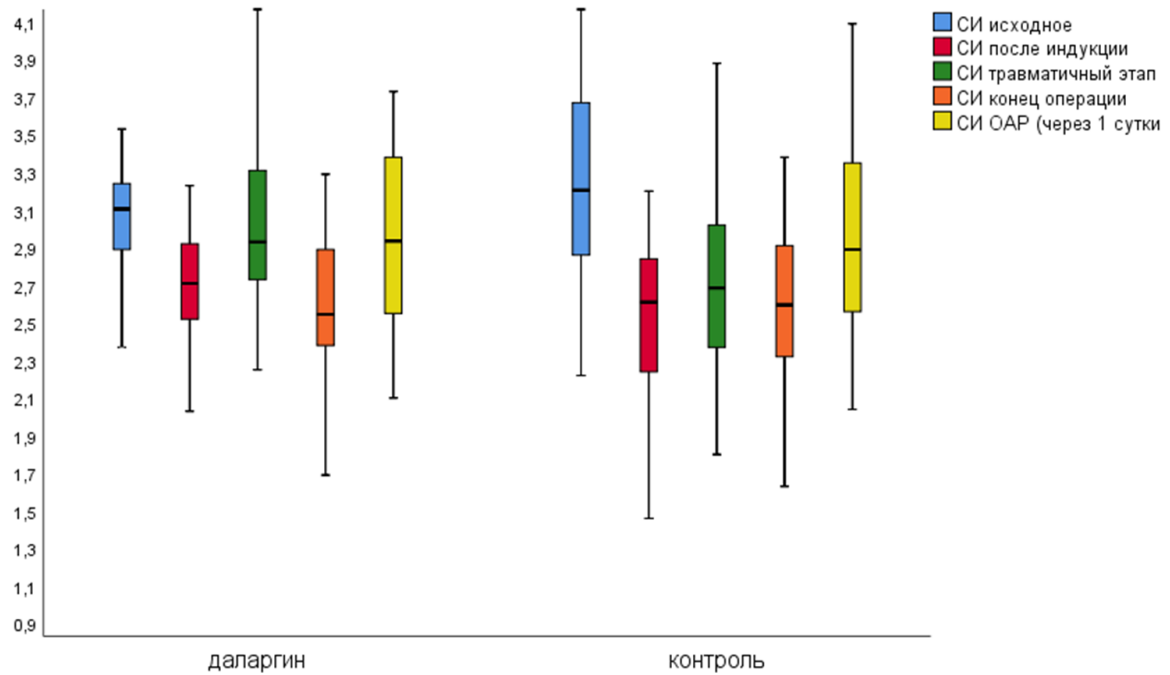


Рисунок 4 – Динамика СИ в периоперационном периоде

Одновременно на этапе максимальной операционной травмы общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) (рисунок 5) в основной группе показывало тенденцию 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 завершению оперативного вмешательства значения ОПСС снижались в обеих группах, причем к моменту перевода пациентов в отделение анестезиологии-реанимации уровень ОПСС в исследуемой группе оставался ниже, чем в контрольной. В травматичный период операции среднее артериальное давление в исследуемой группе составляло $88 \pm 6,2$ мм рт. ст., что было ниже, чем в контрольной группе ($92 \pm 6,5$ мм рт. ст.). В контрольной группе в этот период отмечалось увеличение ОПСС на фоне незначительного снижения СИ по сравнению с дооперационными значениями. Вероятной причиной таких гемодинамических изменений может являться недостаточная эффективность нейровегетативной блокады при использовании стандартных анестетиков.

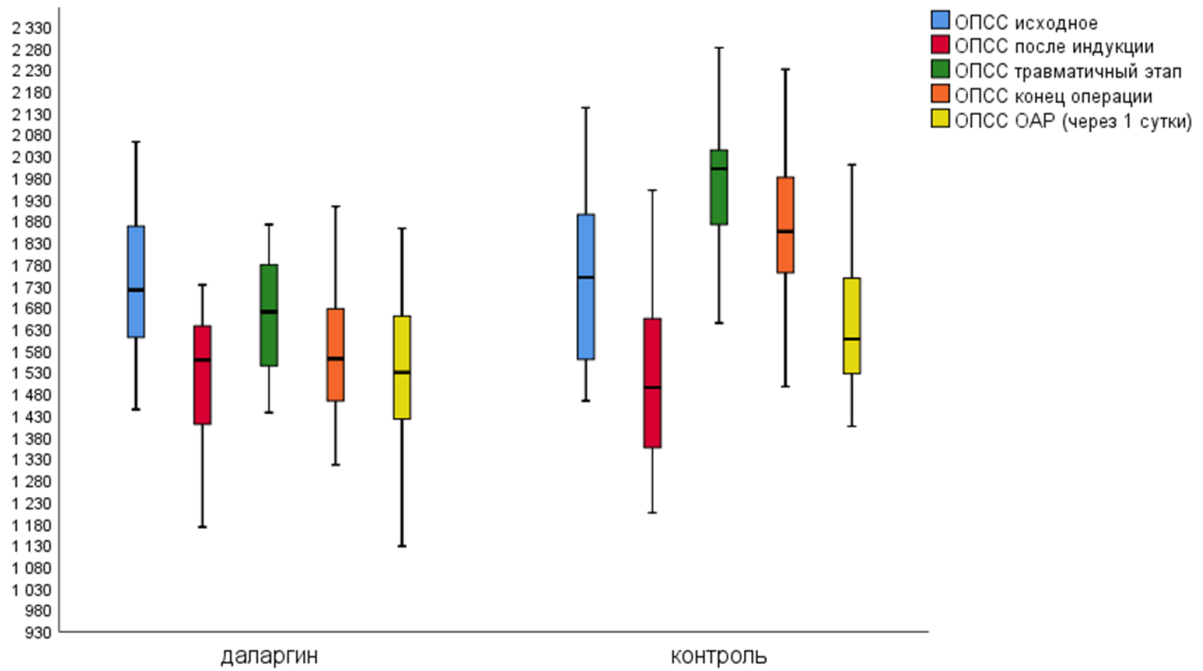


Рисунок 5 – Динамика ОПСС в периоперационном периоде

При проведении анестезиологического обеспечения особое внимание уделяется предотвращению увеличения постнагрузки на левый желудочек. В данном контексте снижение ОПСС и повышение СИ, наблюдаемые при применении предварительной углеводной нагрузки и даларгина, способствовали оптимизации функции левого желудочка.

К моменту завершения оперативного вмешательства все гемодинамические показатели в обеих группах демонстрировали снижение. Выявленные положительные изменения гемодинамики в исследуемой группе обладают рядом преимуществ, которые благоприятно влияют на течение как интраоперационного, так и послеоперационного периода.

3.1.2 Оценка показателей газового состава артериальной крови

В ходе исследования было выявлено, что индекс оксигенации (pO_2/FiO_2), отражающий эффективность оксигенации крови, претерпел

значительные изменения в травматичный этап операции по сравнению с дооперационными значениями (таблица 10). В исследуемой группе данный параметр составил 385, тогда как в контрольной группе он достиг 379,6. Несмотря на снижение индекса оксигенации в травматичный этап, уровень показателя оставался в пределах физиологической нормы и не приводил к нарушению микроциркуляции и развитию транзиторной гипоксии вследствие операционной травмы. В исследуемой группе наблюдалась тенденция к более стабильным значениям индекса оксигенации, что может свидетельствовать о положительном влиянии применяемых методов анестезиологического пособия на оксигенацию тканей. В контрольной группе, напротив, отмечалось более выраженное снижение данного показателя, что потенциально связано с недостаточной коррекцией гемодинамических и респираторных нарушений.

Уровень лактата (таблица 10) находился в пределах нормальных значений в обеих группах в течение всего интра- и послеоперационного периода.

Таблица 10 – Динамика показателей газов артериальной крови

Показатель	Группа	До операции	Травматичный этап операции	Через 1 сутки	Через 7 суток
pO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст	Исследуемая	483,4 (469,8; 497,1)	385 * (377,2; 412,7)	452,8 * (436,3; 483,4)	487,3 (459,3; 498,9)
	Контрольная	486,7 (466,6; 498,9)	379,6 *,# (366,2; 392,8)	447,4 * (431,5; 464,7)	471,9 (454,0; 492,8)
pO ₂ , мм рт.ст	Исследуемая	101,5 (98,7; 104,4)	101,2 (94,9; 110,0)	95,1 * (91,6; 101,5)	102,3 (96,5; 104,7)
	Контрольная	101,9 (96,4; 104,8)	108,9 * (98,8; 112,9)	94,8 * (91,2; 100,4)	99,1 (95,3; 104,1)

Показатель	Группа	До операции	Травматичный этап операции	Через 1 сутки	Через 7 суток
рСО ₂ , мм рт.ст	Исследуемая	40,7 (37,3; 43,7)	37,2 * (36,2; 37,9)	39,2 (36,6; 43,7)	37,4 * (36,6; 38,2)
	Контрольная	39,9 (35,7; 45,9)	37 * (36,6; 38)	38,8 (36,7; 44,5)	36,9 * (35,8; 38,2)
рН	Исследуемая	7,4 (7,4; 7,4)	7,4 (7,3; 7,4)	7,4 (7,4; 7,4)	7,4 (7,4; 7,4)
	Контрольная	7,4 (7,4; 7,4)	7,4 (7,4; 7,4)	7,4 (7,3; 7,4)	7,4 (7,3; 7,4)
Лактат, ммоль/л	Исследуемая	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,4; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,4; 0,8)
	Контрольная	0,7 (0,5; 0,9)	0,8 * (0,5; 1,2)	0,7 (0,5; 0,8)	0,5 * (0,3; 0,7)
Примечания: 1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом; 2 # $p < 0,05$ между группами.					

Вместе с тем, в контрольной группе к моменту наиболее травматичного этапа оперативного вмешательства было зафиксировано статистически значимое повышение уровня лактата в крови по сравнению с исходными значениями. В фазе пробуждения после окончания операции концентрация молочной кислоты в плазме постепенно снижалась и через 24 часа не превышала исходных показателей. Указанная динамика концентрации лактата в данной группе пациентов свидетельствовала о выраженном напряжении компенсаторных механизмов аэробного метаболизма в ходе хирургической агрессии. Метаболические сдвиги в контрольной группе были обусловлены интенсивной ноцицептивной стимуляцией симпатoadреналовой системы, что вызывало нарушения микроциркуляции и аккумуляцию кислых метаболитов, в отличие от основной группы, где указанные патологические процессы были минимально выражены.

3.1.3 Оценка нейро-гуморального гомеостаза

В ходе исследования уровни АКТГ и кортизола (таблица 11, рисунок 6) в обеих группах до операции не имели статистически значимых различий.

Таблица 11 – Динамика показателей гормонального ответа и СРБ

Показатель	Группа	До операции	Травматичн ый этап операции	Через 1 сутки	Через 7 суток
АКТГ, пмоль/л	Исследуемая	9,1 (7,6; 9,7)	17,3 *,# (14,7; 18,8)	10,6 *,# (9,3; 11,9)	5,9 * (4,9; 6,8)
	Контрольная	8,5 (7,8; 9,5)	20,6 * (18,1; 24,8)	14,9 * (13,2; 17,6)	5,2 * (4,8; 5,9)
Кортизол, нмоль/л	Исследуемая	341,4 (288,3; 368,4)	429,4 *,# (363,4; 477,2)	353,5 * (304,2; 384,0)	328,2 * (267,4; 356,0)
	Контрольная	328,9 (305,7; 388,2)	600,7 * (543,2; 729,8)	367,1 * (335,7; 421,2)	349,9 (288,9; 390,3)
Инсулин, мкМЕ/мл	Исследуемая	6,7 (4,1; 8,2)	6,6 * (3,9; 8,0)	7,5 * (4,6; 9,4)	6,8 (4,2; 8,2)
	Контрольная	6,2 (4,1; 7,8)	5,7 * (3,6; 7,1)	7,9 * (5,8; 10,1)	5,9 * (3,6; 7,3)

Показатель	Группа	До операции	Травматичн ый этап операции	Через 1 сутки	Через 7 суток
СРБ, мг/мл	Исследуемая	15,8 (10,8; 21,4)	18,2 (11,5; 22,5)	35,2 # (27,1; 57)	17,7 # (12,1; 26,5)
	Контрольная	20,3 (10,4; 25,7)	22,4 (12,2; 26,3)	68,5 (41,6; 105,4)	29,8 (19,1; 42)
Примечания: 1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом; 2 # $p < 0,05$ между группами.					

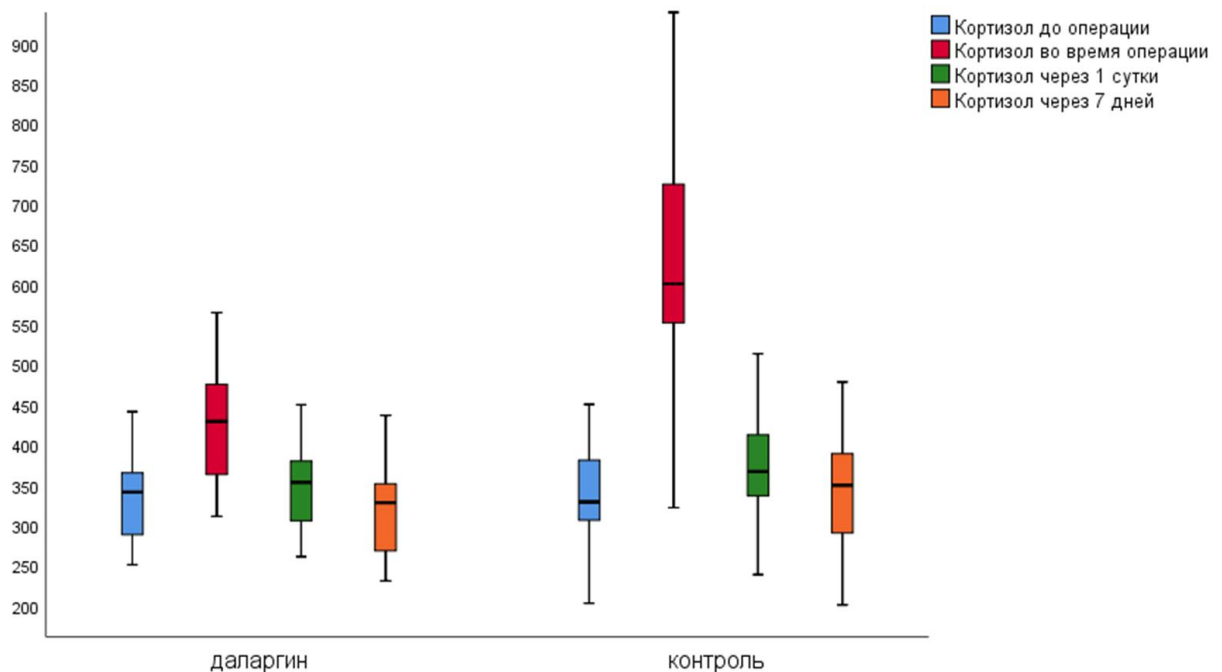


Рисунок 6 – Динамика уровня кортизола

Однако в интраоперационном периоде наблюдалось увеличение концентрации этих гормонов, причем в исследуемой группе стресс-ответ был менее выраженным: АКТГ повысился на 90,1 %, а кортизол – на 25,8 %, тогда как в контрольной группе рост составил 142 % и 82,6 % соответственно.

Статистически значимые различия между группами наблюдались на протяжении семи послеоперационных суток. В основной группе нормализация концентраций АКТГ и кортизола регистрировалась в течение первых 24 часов после операции, тогда как в контрольной группе повышенные уровни этих гормонов сохранялись до седьмых суток включительно. Хотя концентрация кортизола увеличивалась с началом оперативного вмешательства в обеих группах, при завершении процедуры и через 24 часа после неё данный показатель оставался статистически значимо выше в группе контроля. 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.

Концентрация С-реактивного протеина до операции также не имела межгрупповых различий, однако через 24 часа после вмешательства в основной группе данный показатель был достоверно ниже. 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, интра- и послеоперационная динамика стрессовых гормонов в основной группе характеризовалась более благоприятным течением, что может быть связано с применением предварительной углеводной нагрузки и далагрина. Это подчеркивает важность снижения стрессового ответа для минимизации послеоперационных осложнений и ускорения восстановления пациентов.

3.2 Оценка послеоперационного периода

Ранний послеоперационный период, с позиции анестезиологии, представляет собой один из наиболее значимых этапов. Он начинается непосредственно после завершения хирургического вмешательства, длится в течение первых 24 часов и охватывает катаболическую фазу системной постстрессовой реакции организма на операционную травму и проведенное анестезиологическое обеспечение. В указанном контексте особый научный интерес представляют патофизиологические изменения, возникающие в организме в течение данного временного интервала. Для объективной оценки течения раннего послеоперационного периода применялись следующие критерии: хронометрические характеристики постнаркозного восстановления, параметры системной гемодинамики, а также изучалось воздействие общей анестезии на клеточный состав периферической крови и показатели метаболизма.

3.2.1 Оценка периода посленаркозного восстановления

Период посленаркозного восстановления в исследуемой и контрольной группах был проанализирован с учетом временных параметров и функциональных показателей.

Продолжительность оперативных вмешательств и анестезий в обеих группах была сопоставима (таблица 12), что обеспечивало равные условия для сравнения.

Таблица 12 – Продолжительность оперативных вмешательств и анестезии

Показатель	Группа	До операции
Продолжительность операции, мин	Исследуемая	265 (250; 341,2)
	Контрольная	250 (240; 302,5)
Продолжительность анестезии, мин	Исследуемая	280 (260; 351,2)
	Контрольная	262,5 (255; 327,5)
Примечание - уровень значимости (p) для всех групп был > 0,05.		

Восстановление сознания у пациентов исследуемой группы происходило в среднем через $5,5 \pm 1,0$ минуты после окончания анестезии, в то время как в контрольной группе этот показатель составил $8,2 \pm 1,4$ минуты. В группе применения предварительной углеводной нагрузки и даларгина среднее время восстановления сознания и последующей экстубации составило $6,2 \pm 1,3$ минуты, тогда как в контрольной группе – $7,8 \pm 1,5$ минуты.

Результаты исследования указывают на более оптимальную динамику постнаркозного восстановления у пациентов основной группы в сравнении с контрольной, что, вероятно, обусловлено применением современных протоколов анестезиологического сопровождения. Комбинированное использование предоперационной углеводной нагрузки, регионарных методов обезболивания и нутритивной поддержки способствовало снижению метаболического стресса и ранней активизации пациентов, снижая уровень катаболических процессов и поддерживая энергетический баланс, способствует более быстрой нормализации функций организма после

прекращения действия анестетиков. Кроме того, комбинация данных методов может оказывать модулирующее влияние на вегетативную нервную систему, стабилизируя гемодинамику и уменьшая потребность в высоких дозах анестетиков, что также способствует более быстрому пробуждению.

3.2.2 Оценка адекватности обезболивания

Особое внимание следует уделить роли послеоперационной боли, поскольку ее возникновение значительно снижает качество жизни, провоцирует нарушения сна и, как следствие, ухудшает как психическое, так и физическое состояние пациента [151]. Все это замедляет восстановление пациентов с опухолями орофарингеальной локализации в послеоперационном периоде [154].

Контроль болевой чувствительности в исследуемой группе продемонстрировал преимущества используемой анестезиологической схемы, что выразилось в значительном снижении интенсивности болевого синдрома. Подобный эффект был подтвержден в других исследованиях, где даларгин применялся в составе периоперационного обезболивания [77].

При этом объем использованного фентанила, нормированный на продолжительность оперативного вмешательства, демонстрировал статистически значимые межгрупповые различия (рисунок 7). В когорте пациентов, получавших комбинацию предоперационной углеводной нагрузки и даларгина, потребление опиоидного анальгетика было достоверно снижено (в среднем на 42,9 %), что подтверждает эффективность применяемого протокола в минимизации опиоидной нагрузки.

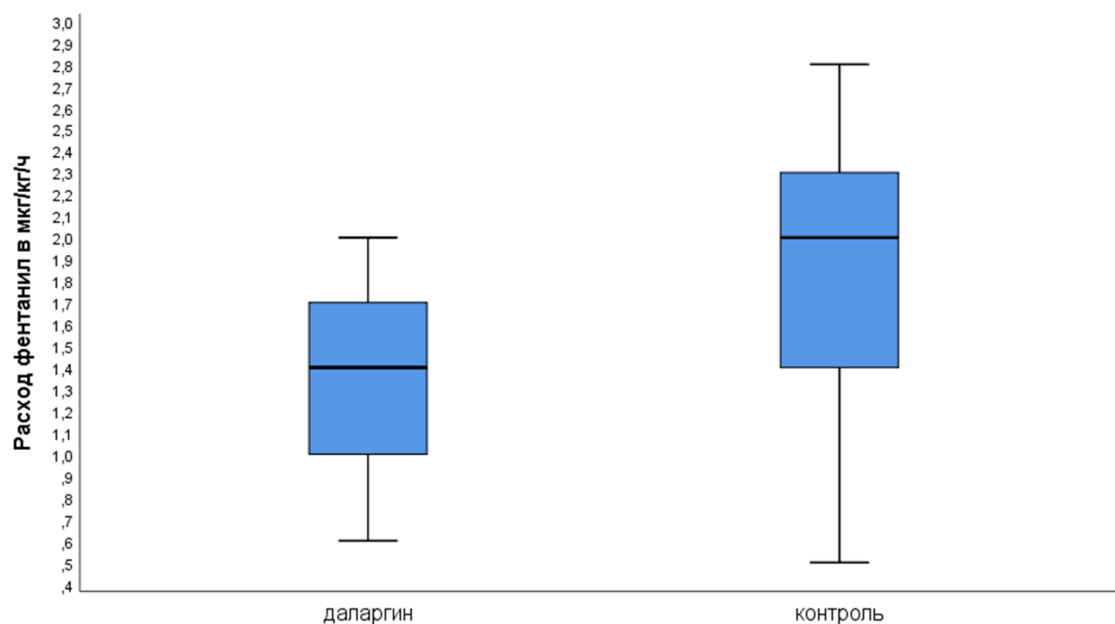


Рисунок 7 – Расход фентанила в мкг/кг/ч

При оценки болевого синдрома в послеоперационном периоде, используя визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) [43], было убедительно доказано снижение интенсивности боли у пациентов исследуемой группы. Это связано, как показывают данные литературы, с более низким выделением провоспалительных факторов [41, 210]. Анализ интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (рисунки 8, 9) выявил отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в предоперационном периоде. Однако, после пробуждения от анестезии, зафиксированы достоверные различия между группами: в основной группе – $9,8 \pm 8,1$ балла против 22 ± 14 баллов в контрольной. Через 1 час после пробуждения показатели составили $13,2 \pm 4$ балла в основной группе против $38,7 \pm 14$ баллов в контрольной, а через 12 часов – 19 ± 12 баллов против $25,4 \pm 12$ баллов соответственно.

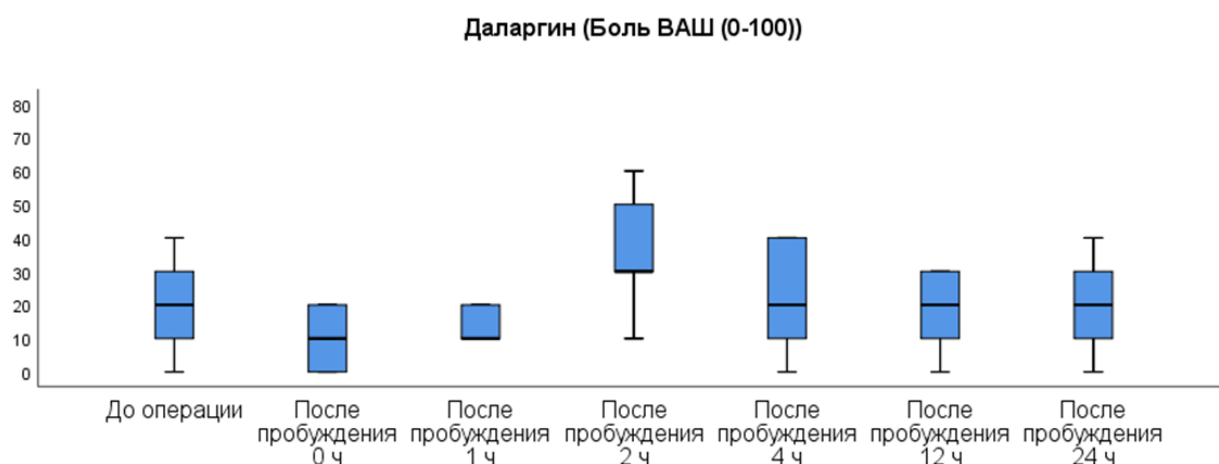


Рисунок 8 – Динамика интенсивности боли по ВАШ в исследуемой группе

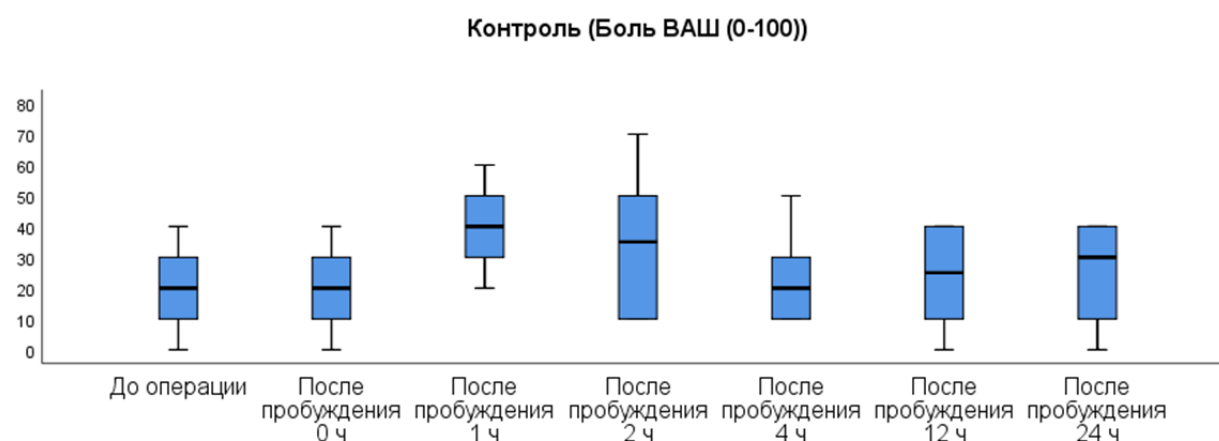


Рисунок 9 – Динамика интенсивности боли по ВАШ в контрольной группе

Также следует отметить значительно меньшее количество использованных опиоидных анальгетиков, не только в операционном, но и в раннем послеоперационном периодах в группе применения даларгина, что рассматривается исключительно с положительной стороны, ввиду упомянутого ранее иммуносупрессивного эффекта данных препаратов.

В контрольной группе для купирования болевого синдрома чаще использовались такие анальгетики, как трамадол и промедол (рисунки 10, 11). В среднем, за время пребывания в отделении анестезиологии-реанимации, пациентам этой группы требовалось 33 мг трамадола и 12 мг промедола. Это значительно больше, чем в исследуемой

группе, где суточная доза составляла всего 17 мг трамадола и 2 мг промедола.

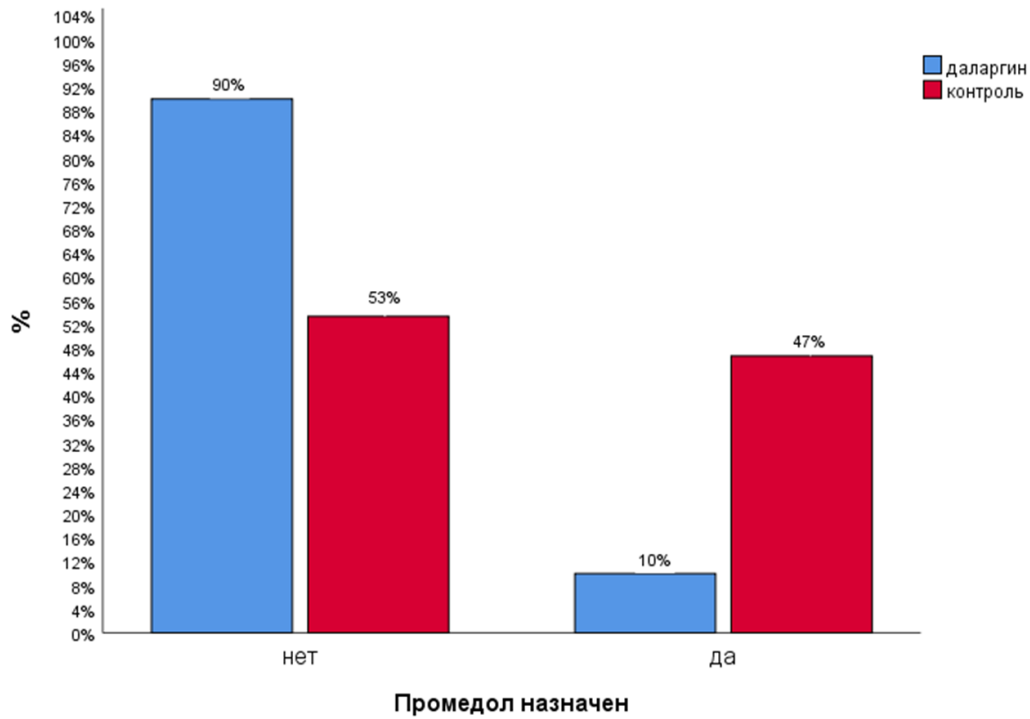


Рисунок 10 – Диаграмма назначения промедола

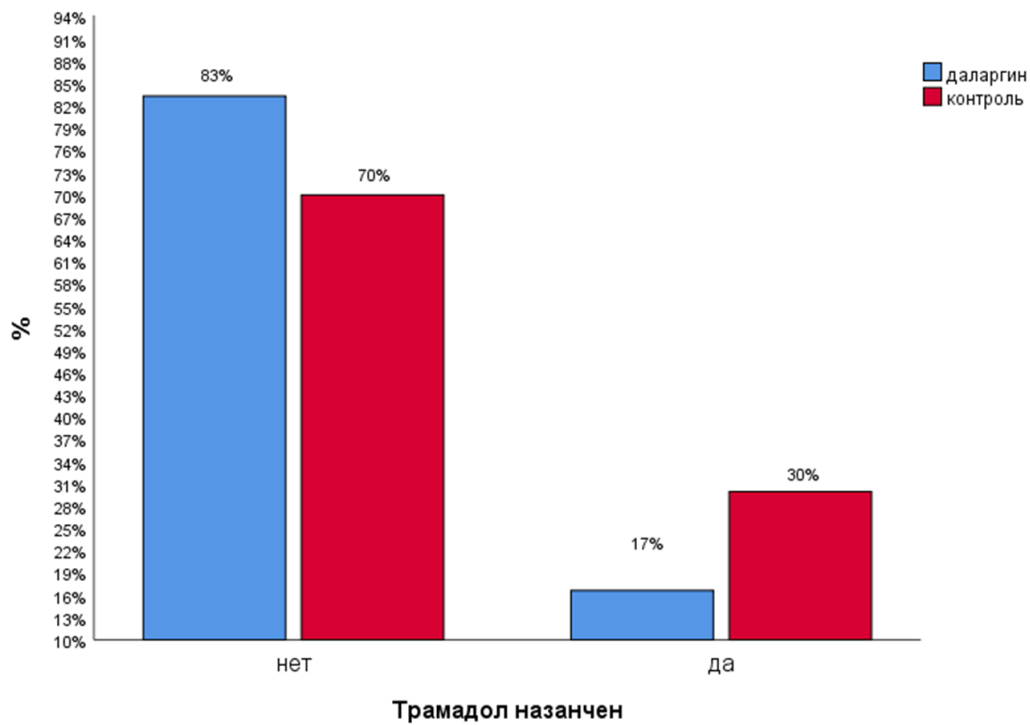


Рисунок 11 – Диаграмма назначения трамадола

Совместно с болевым синдромом стоит рассмотреть важное, патофизиологически связанное с ним состояние - послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР). Снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) является важным положительным аспектом, так как это состояние может привести к серьезным осложнениям. Среди них – расхождение швов, кровотечение в области операции, образование гематом, риск аспирации и удушья, а также нарушения водно-электролитного баланса [231].

Через 2 часа после операции тошноту испытывали 15 (25 %) пациентов исследуемой группы и 7 (11,7 %) пациентов контрольной группы. Однако тошнота, сопровождающаяся рвотными позывами, наблюдалась лишь у 1 (1,7 %) пациента исследуемой группы и у 13 (21,7 %) пациентов контрольной группы. В течение суток рвота развилась у 1 (1,7 %) пациента исследуемой группы и у 3 (5 %) пациентов контрольной группы.

Благодаря профилактике ПОТР, достигаемой при использовании разработанной методики периоперационного ведения, у больных наблюдается положительная динамика общего состояния в начальном послеоперационном периоде и сокращение сроков восстановительного лечения [162]. Данные преимущества также зафиксированы в представленном исследовании.

3.2.3 Оценка влияния видов анестезии на морфологический состав крови

Гемопозитическая система служит высокочувствительным маркером сохранения гомеостатического баланса в организме. При проведении оперативных вмешательств, как и при иных стрессовых воздействиях, происходит существенное изменение количественного и качественного состава форменных элементов циркулирующей крови.

Проведенный анализ показал, что исходные значения морфологического состава крови пациентов обеих групп перед проведением анестезии были однородным, отсутствовали статистически значимые различия, показатели находились в пределах физиологической нормы (таблица 13).

На протяжении начальных 24 часов послеоперационного периода у пациентов обеих групп отмечалась слабовыраженная тенденция к уменьшению концентрации эритроцитов и гемоглобина в среднем на 8-10 %, что коррелировало с прогнозируемым объемом интраоперационной кровопотери. Анализ лейкоцитарной формулы выявил, что у больных, получавших комбинированную терапию углеводной нагрузкой и даларгином, общая численность лейкоцитов к концу первых суток возросла на 19 % относительно исходных значений. Зафиксированный лейкоцитоз характеризовался появлением палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, увеличением абсолютного содержания эозинофилов на 21 % при сохранении стабильного уровня лимфоцитов. В группе стандартного периоперационного ведения также отмечен рост общего количества лейкоцитов на 29,8 %, однако ключевой вклад в этот прирост обеспечило резкое увеличение абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов – на 122 %.

Таблица 13 – Показатели гемограммы исследуемой и контрольной групп на этапах исследования

Показатели гемограммы	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции
Гемоглобин, г/л	124,5 (117,7; 136)	115,5 * (109,2; 126,7)	113,5 * (106,2; 124,5)	120 ** (113; 130,7)	129,5 (122; 138,2)	120,5 * (115; 131)	117,5 * (111,5; 128,2)	124,5 ** (116,2; 132,5)
Общее кол-во эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	3,9 (3,8; 4,1)	3,8 * (3,6; 3,9)	3,7 * (3,5; 3,9)	3,87 ** (3,73; 4,05)	3,9 (3,9; 4,1)	3,8 * (3,7; 3,9)	3,7 * (3,5; 3,7)	3,87 ** (3,75; 3,94)
Общее кол-во лейкоцитов, $\times 10^9/л$	5,9 (5,2; 6,6)	6,3 * (5,6; 7)	7,0 *(6,2; 7,9)	6,8 ** (6,1; 7,7)	5,7 (5,3; 6,6)	6,5 * (6,1; 7,7)	7,4 * (6,7; 9,1)	7,3 ** (6,6; 8,7)
Общее кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/л$	205 (168,7; 225,2)	200 * (165,7; 220,7)	197,5 * (163,7; 217,7)	201 ** (165,7; 220,2)	204 (170,2; 230)	201 * (166,7; 225)	198,5 * (164,7; 222)	201 ** (173,2; 225)
Лимфоциты, %	26,9 (26,4; 27,6)	25,1 * (24,2; 25,6)	27,1 # (26,6; 27,4)	27,0 # (26,9; 27,1)	26,6 (25,9; 27,6)	22,7 * (21,9; 23,7)	19,8 * (19,4; 20,3)	21,9 ** (21,9; 22,0)
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,6 (1,4; 1,8)	1,6 *,# (1,4; 1,8)	1,9 *,# (1,7; 2,1)	1,8 **,# (1,6; 2,1)	1,5 (1,4; 1,8)	1,5 (1,3; 1,7)	1,4 * (1,3; 1,6)	1,6 ** (1,4; 1,7)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	54,7 (49,4; 57,8)	52,1 # (51,5; 52,8)	54,7 # (54,3; 55,4)	54,8 # (54,5; 55,2)	57,3 (52,8; 60,5)	49,6 * (48,8; 50,8)	59,2 (58,5; 60,1)	57,2 ** (56,9; 57,5)

Показатели гемограммы	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции
Палочкоядерные нейтрофилы,%	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 # (0,9; 1,1)	0,5 *,# (0,49; 0,5)	0,4 **,# (0,39; 0,41)	0,9 (0,8; 1,1)	1,5 * (1,4; 1,5)	2,0 * (1,9; 2,1)	0,97 ** (0,95; 1,01)
Палочкоядерные нейтрофилы, x10 ⁹ /л	0,06 (0,05; 0,06)	0,06 *,# (0,05; 0,07)	0,04 *,# (0,03; 0,04)	0,03 **,# (0,02; 0,03)	0,05 (0,04; 0,07)	0,1 * (0,09; 0,11)	0,15 * (0,14; 0,17)	0,07 ** (0,06; 0,08)
Моноциты,%	5,4 (4,3; 7,6)	5,9 (5,9; 6,1)	6,0 # (5,8; 6,2)	4,5 ** (4,4; 4,5)	6,1 (4,8; 7,4)	5,9 (5,9; 6,0)	4,5 * (4,4; 4,6)	4,5 (4,4; 4,6)
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,32 (0,23; 0,47)	0,38 (0,33; 0,42)	0,41 *,# (0,37; 0,48)	0,31 ** (0,27; 0,35)	0,31 (0,27; 0,45)	0,39 * (0,35; 0,46)	0,34 (0,29; 0,41)	0,32 ** (0,29; 0,39)
Эозин. гран-ты, %	2,4 (2,3; 2,6)	2,5 (2,49; 2,51)	2,5 (2,49; 2,51)	3,2 **,# (3,18; 3,2)	2,6 (2,3; 2,8)	2,5 (2,49; 2,51)	2,5 (2,49; 2,51)	3,6 ** (3,5; 3,6)
Эозин. гран-ты x10 ⁹ /л	0,14 (0,13; 0,17)	0,16 * (0,14; 0,17)	0,17 * (0,16; 0,2)	0,22 **,# (0,2; 0,25)	0,14 (0,13; 0,16)	0,17 * (0,15; 0,20)	0,19 * (0,17; 0,22)	0,26 ** (0,23; 0,31)

Примечания:

1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом (I);

2 ** $p < 0,05$ при сравнении показателя в IV точке с показателем в III точке;

3 # $p < 0,05$ между группами.

К седьмым суткам послеоперационного периода показатели в обеих группах практически сравнялись. Уровень гемоглобина и эритроцитов оставался достоверно сниженным по сравнению с исходными значениями.

Особое внимание следует обратить на то, что в контрольной группе сохранялись признаки лимфопении в послеоперационном периоде вплоть до 7 суток, что косвенно свидетельствует о длительном угнетении иммунной системы и интенсивности катаболической фазы. Лимфопения, характеризующаяся снижением абсолютного числа лимфоцитов, может быть связана с выраженным стрессовым ответом на хирургическое вмешательство и активацией симпатoadреналовой системы. В отличие от группы сравнения, в основной группе, получавшей даларгин и предоперационную углеводную нагрузку, лимфопения была значительно менее выраженной. Данный эффект может объясняться способностью даларгина модулировать стрессорные реакции и оптимизацией метаболического статуса благодаря применению углеводных растворов.

3.2.4 Динамика основных биохимических показателей

С целью анализа воздействия применяемых методов анестезии на метаболические процессы выполнялось биохимическое тестирование проб венозной крови. Исследуемый спектр показателей включал: концентрацию глюкозы, уровень общего билирубина и его фракций, активность АЛТ и АСТ, а также содержание общего протеина, альбумина, мочевины и ЛДГ. Указанные биохимические маркеры позволяют провести интегральную оценку функционального состояния печени, почек и поджелудочной железы. Забор биологического материала осуществлялся в четырех временных точках: до хирургического вмешательства, сразу после его окончания, на первые и седьмые послеоперационные сутки. Подобный дизайн мониторинга обеспечил возможность отслеживания динамики метаболических сдвигов на различных этапах периоперационного периода.

Результаты исследования ключевых биохимических параметров крови у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области в сравниваемых группах на всех этапах наблюдения обобщены в таблице 14.

Таблица 14 – Биохимические показатели исследуемой и контрольной групп на этапах исследования

Показатели гемограммы	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции
Общий белок, г/л	62 (58,5; 69)	60 * (56,5; 66)	58,5 *(54,7; 64,2)	59 ** (56; 65)	64,5 (58,5; 69,2)	63 * (54,7; 68)	59,5 * (53,5; 64)	59 ** (52,5; 62)
Альбумин, г/л	36,3 (33,6; 40,8)	34,8 * (32,5; 36,6)	34,2 * (31,6; 36,5)	35 ** (31,9; 37,8)	36,8 (33,5; 39,5)	35,8 * (31,1; 39,4)	34,2 * (30,1; 37,2)	33,9 ** (29,9; 35,6)
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,6; 5,5)	5,9 *,# (5,6; 6,4)	5,1 # (4,7; 5,5)	5,2 # (4,7; 5,5)	5 (4,6; 5,5)	7,7 * (6,9; 8,9)	5,3 * (4,8; 5,8)	5,4 (4,9; 5,9)
Мочевина, ммоль/л	5,4 (3,7; 6,7)	5,4 (3,6; 6,6)	5,5 (3,6; 6,7)	5,4 (3,6; 6,7)	5,6 (4,2; 6,8)	5,6 (4,2; 6,7)	5,6 (4,2; 7,2)	5,5 (4,1; 6,8)
Креатинин, мкмоль/л	76,5 (61,7; 87,5)	77,6 * (62,3; 89,2)	78,4 * (62,9; 90,1)	77,3 ** (62,3; 88,4)	84,5 (70; 93)	85,9 * (70,7; 94,1)	87,2 * (71,9; 97,2)	85,3 ** (68,6; 94,1)
АСТ, Ед/л	24 (17,7; 33,2)	24,2 * (17,9; 33,5)	25,3 * (18,6; 35,6)	24,7 ** (18,2; 34,5)	25 (16,7; 27,2)	25,4 * (16,0; 27,6)	27,8 * (18,2; 31,8)	25,6 ** (16,3; 29,6)
АЛТ, Ед/л	22 (15; 30,2)	22,2 * (15,2; 30,5)	23,9 * (16,2; 32,1)	22,5 ** (15,4; 31,0)	17 (10,7; 28,2)	17,3 * (10,9; 28,8)	19,7 * (11,9; 31,4)	17,5 ** (11,8; 29,9)
Билирубин общий, мкмоль/л	11,8 (7,8; 15,6)	11,9 (7,8; 15,6)	11,8 (7,7; 15,4)	11,8 (7,5; 15,4)	11,5 (6,0; 17,0)	11,0 (5,9; 16,8)	9,9 (6,7; 16,3)	10,1 (7,1; 16,2)

Показатели гемограммы	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 суток после операции	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 суток после операции
Натрий, ммоль/л	139 (136; 144,2)	138,9 (136,3; 144,5)	138,6 (136,1; 144,9)	139,9 (136,5; 144,3)	137,7 (134; 142,5)	138,4 (133,9; 143,4)	137,3 (134; 144,1)	137,0 (133,5; 141,8)
Калий, ммоль/л	4 (3,7; 4,7)	3,9 (3,6; 4,7)	3,9 (3,7; 4,6)	3,9 (3,7; 4,7)	4,2 (3,7; 5,1)	4,2 (3,7; 5)	4,1 (3,7; 5,0)	4,1 (3,6; 4,9)
ЛДГ, Ед/л	233,5 (215; 261,2)	260 * (239; 297)	353,5 * (310,7; 376,2)	241,5 ** (222,5; 268,7)	230 (194,7; 253)	259,5 * (218,7; 286,2)	327 * (293; 361,7)	251,5 ** (207,7; 277)
Примечания: 1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом (I); 2 ** $p < 0,05$ при сравнении показателя в IV точке с показателем в III точке; 3 # $p < 0,05$ между группами.								

Проведенный анализ показал, что исходные биохимические показатели находились в пределах нормы и не имели достоверных различий между группами.

В течение первых 24 часов послеоперационного периода в основной группе зафиксировано снижение уровня общего протеина с 62 г/л до 58,5 г/л, в группе контроля – с 64 г/л до 59,5 г/л. Показатели мочевины и билирубина сохранялись на уровне исходных значений. При анализе активности трансаминаз в основной группе отмечено увеличение АСТ с 24 Ед/л до 25,3 Ед/л при одновременном снижении АЛТ с 22 Ед/л до 23,9 Ед/л. В контрольной группе зарегистрирован рост АСТ с 25 Ед/л до 27,8 Ед/л и уменьшение АЛТ с 17 Ед/л до 19,7 Ед/л. Несмотря на статистическую значимость выявленных изменений, их клиническая релевантность оказалась несущественной.

Анализ динамики биохимических параметров выявил выраженную тенденцию к повышению концентрации глюкозы в обеих исследуемых группах (рисунок 12). В послеоперационном периоде в основной группе зафиксирован рост показателя в среднем на 18 %, тогда как в контрольной группе отмечено более значительное увеличение – на 54 %. Статистически значимые различия наблюдались не только при внутригрупповом сравнении, но и при межгрупповом анализе. Повышенные уровни гликемии сохраняли статистическую значимость на протяжении семи суток после оперативного вмешательства.

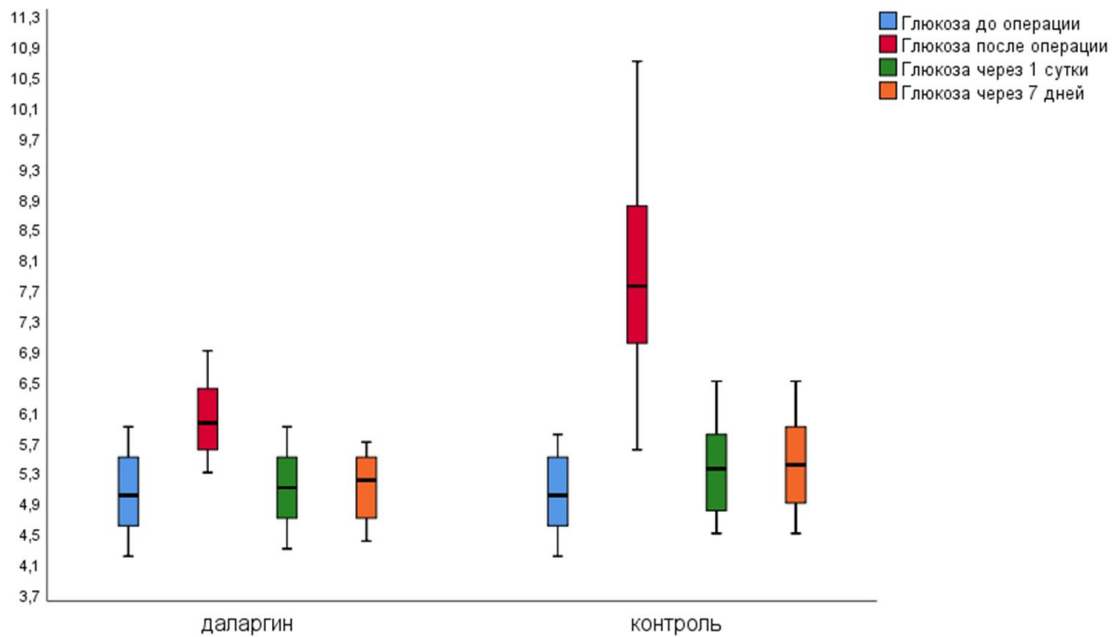


Рисунок 12 – Динамика гликемии

На седьмые послеоперационные сутки большинство биохимических параметров достигли дооперационных значений. Исключение составило умеренное снижение концентрации общего белка, что, по-видимому, обусловлено метаболическими потребностями репаративных процессов и наличием раневой поверхности. Таким образом, исследование не выявило значимых различий в биохимических показателях между группами, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния углеводной нагрузки и даларгина на метаболизм.

3.2.5 Влияние анестезии на свертывающую систему

В результате проведенного исследования не было выявлено достоверных различий в исходных показателях свертывающей системы крови между группами (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели коагулограммы исследуемой и контрольной групп на этапах исследования

Показатели гемограммы	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции	I исходные	II после операции	III 1 сутки после операции	IV 7 сутки после операции
АЧТВ	31 (28; 35,2)	31 (27; 35)	32 (28,7; 36)	31 (27; 35,2)	33 (30; 36)	33 (29; 36)	34 (31; 37,2)	32,5 (28; 36,2)
ПТ	14,6 (13,7; 15,2)	14,7 (13,8; 15,3)	15,2 (14,4; 15,8)	15,7 (14,8; 16,5)	15,0 (13,9; 15,8)	15,3 (14,2; 16,3)	15,9 (14,5; 17,0)	16 (15; 16,6)
ТВ	14,4 (13,2; 16,5)	14,4 (13,2; 16,5)	14,4 (13,1; 16,5)	15,7 (13,7; 16,9)	15,4 (13,2; 17,6)	15,1 (13,2; 17,6)	15,8 (13,4; 18,0)	15,6 (12,4; 16,9)
Фибриноген	3,9 (2,6; 4,5)	3,8 (2,5; 4,5)	4,4 (2,8; 5,0)	3,6 (2,9; 4,3)	3,7 (3,2; 4,6)	3,7 (3,2; 4,4)	4,3 (3,7; 5,1)	3,9 (2,9; 4,4)
РФМК	3,5 (3,2; 3,8)	3,7 # (3,4; 4)	5,8 *,# (5,4; 6,2)	3,5 (3,3; 3,9)	3,6 (3,3; 3,9)	4 (3,7; 4,5)	7,6 * (6,9; 8,4)	3,7 (3,3; 4)
МНО	1 (0,9; 1,06)	1,00 (0,95; 1,06)	1,0 (0,9; 1,0)	0,99 (0,91; 1,07)	0,99 (0,95; 1,09)	1,01 (0,94; 1,08)	1,0 (0,9; 1,1)	1,01 (0,95; 1,07)

Примечания:
1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом (I);
2 ** $p < 0,05$ при сравнении показателя в IV точке с показателем в III точке;
3 # $p < 0,05$ между группами.

Однако динамика изменений коснулась уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В исследуемой группе исходный показатель РФМК составил 3,5 (3,2; 3,8), а через сутки после операции увеличился до 5,8 (5,4; 6,2). В контрольной группе исходный уровень РФМК был 3,6 (3,3; 3,9), а через сутки достиг 7,6 (6,9; 8,4).

Такие изменения могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, хирургическое вмешательство активирует систему гемостаза, что приводит к повышению РФМК как маркера тромбообразования и фибринолиза. Во-вторых, в контрольной группе более выраженный рост РФМК может быть связан с отсутствием дополнительных методов, направленных на снижение стрессового ответа и улучшение микроциркуляции.

В исследуемой группе использование предварительной углеводной нагрузки и даларгина могло способствовать более умеренному повышению РФМК. Углеводная нагрузка улучшает энергетический метаболизм клеток, снижая риск ишемии и повреждения тканей, что косвенно влияет на активность свертывающей системы. Даларгин, обладая цитопротекторным и антистрессорным действием, может уменьшать выраженность воспалительного ответа и улучшать микроциркуляцию, что также способствует более стабильным показателям гемостаза.

Таким образом, различия в динамике РФМК между группами могут быть связаны с положительным влиянием предварительной углеводной нагрузки и даларгина на метаболические и гемостатические процессы.

3.3 Оценка иммунного статуса

Нормальное функционирование иммунной системы играет фундаментальную роль как для здоровых индивидуумов, так и для пациентов со злокачественными процессами. Такая роль иммунной системы объясняется ее интеграцией в единый регуляторный комплекс с нервной и

эндокринной системами, что обеспечивает поддержание гомеостатического равновесия в условиях изменяющихся внешних и внутренних факторов. Параллельно иммунная система формирует эффективный барьер против бактериальных и вирусных патогенов, что приобретает особое значение у онкологических пациентов в послеоперационном периоде, способствуя снижению риска инфекционных осложнений. В современной научной дискуссии активно обсуждается значение противоопухолевого потенциала иммунной системы, в частности её способность осуществлять контроль над злокачественным ростом и подавлять его развитие. Это существенный фактор, который необходимо учитывать, при проведении хирургического лечения пациентов. Ведь как уже было доказано хирургическая травма приводит к системным изменениям, ускоряющим развитие опухоли [200, 157]. Экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали, что операционная травма может потенцировать локальный рецидив неоплазии и стимулировать формирование регионарных метастазов [100].

Продолжительность хирургических вмешательств в оротарингеальной области напрямую коррелирует с выраженностью стрессорных факторов, вызывающих напряжение компенсаторных механизмов организма, что клинически проявляется состоянием иммуносупрессии [63]. Установлено, что компоненты анестезиологического пособия опосредованно модулируют продукцию цитокинов, способных регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, функциональной активности и апоптоза клеток, оказывая при этом про- или противоопухолевое воздействие [54].

Всё описанное выше демонстрирует необходимость оценки работы иммунной системы при различных способах периоперационного ведения пациентов с опухолями оротарингеальной области.

Согласно данным нашего исследования, до операции уровни цитокинов в группах не имели значимых различий (таблица 16). Однако на первые сутки после вмешательства в обеих группах наблюдалось значительное увеличение

как провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α), так и противовоспалительных (IL-10) цитокинов (рисунки 13-18). В данном случае эти изменения можно рассматривать как нормальную защитную реакцию на травму и инфекционный агент. Однако опухолевые клетки могут использовать этот процесс для собственного выживания и прогрессирования [228].

Данное обстоятельство приобретает особую значимость, поскольку в контрольной группе зафиксированы статистически значимо более высокие концентрации провоспалительных цитокинов. Наиболее выраженные различия наблюдались в уровнях IL-1 и TNF- α , которые в ответ на хирургическую травму потенцируют адгезию циркулирующих опухолевых клеток к эндотелию [241]. Также различие замечено в уровнях IL-6 и TNF- α , играющих ключевую роль в стимуляции роста опухоли, ингибировании апоптоза и индукции ангиогенеза [179]. Их повышенная концентрация также способствует развитию гиперметаболического состояния, что замедляет послеоперационное восстановление пациентов и повышает риск инфекционных осложнений [47].

Полученные данные свидетельствуют о менее выраженном угнетении иммунологической реактивности на фоне применения энкефалина. Данное положение подтверждается динамикой концентрации IFN- γ , который при умеренном повышении демонстрирует способность к реализации противоопухолевой активности [223].

К седьмым суткам различия между группами сохранились только для IL-8 и INF- γ , тогда как уровень IL-10 в обеих группах вернулся к исходным значениям.

Изменения в гуморальном иммунитете также были значимыми. Уровень IgA в контрольной группе снизился на первые сутки, что указывает на иммуносупрессию, тогда как в исследуемой группе он оставался стабильным. Концентрация IgG к седьмым суткам увеличилась в

исследуемой группе, что свидетельствует о положительном влиянии даларгина на иммунный ответ.

Также в группе, где применялись предварительная углеводная нагрузка и даларгин, наблюдалось более умеренное повышение провоспалительных цитокинов и снижение уровня СРБ, что указывает на меньшую выраженность воспалительного ответа. Подобная динамика уровня С-реактивного белка в крови пациентов основной группы, в соответствии с патофизиологическими закономерностями развития воспалительного ответа, может коррелировать с уменьшением интенсивности патологических процессов [237]. Это подтверждает, что углеводная нагрузка в сочетании с даларгином способствует сохранению иммунной функции и снижает риск послеоперационных осложнений.

Таблица 16 – Динамика показателей иммунитета и СРБ

Показатели гемограммы	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	I исходные	II 1 сутки после операции	III 7 сутки после операции	I исходные	II 1 сутки после операции	III 7 сутки после операции
ИЛ-1 β , пг/мл	3, (3,0; 3,7)	6,6 * (5,4; 8,1)	3,4 (2,9; 3,7)	3,3 (3,1; 3,9)	9,4 * (7,1; 12,1)	3,4 (2,9; 4,2)
ИЛ-6, пг/мл	4,0 (3,0; 4,4)	20,3 * (14,4; 24,4)	4,3 * (3,3; 5,1)	4,2 (3,5; 4,9)	40,3 * (32,9; 47,1)	4,6 * (4,0; 5,5)
ИЛ-8, пг/мл	3,5 (3,3; 3,9)	8,9 * (7,8; 9,9)	3,5 (3,1; 4,2)	3,5 (3,1; 3,9)	15,3 * (13,8; 17,9)	3,9 * (3,5; 4,5)
ИЛ-10, пг/мл	3,1 (2,7; 3,4)	23,8 * (18,5; 26,4)	3,0 (2,7; 3,4)	2,9 (2,7; 3,2)	18,1 * (13,3; 20,0)	3,2 (2,9; 3,3)
INF- γ , пг/мл	3,1 (2,5; 3,6)	5,4 *,# (4,5; 6,9)	4,4 *,# (3,6; 5,1)	3,3 (2,9; 4,3)	8,7 * (6,5; 10,2)	6,3 * (4,7; 6,9)
TNF- α , пг/мл	5,2 (1,8; 2,3)	6,4 *,# (2,1; 2,9)	5,3 (1,9; 2,3)	5,4 (1,8; 2,2)	8,6 * (2,9; 3,7)	5, (1,7; 2,2)

Показатели гемограммы	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	I исходные	II 1 сутки после операции	III 7 сутки после операции	I исходные	II 1 сутки после операции	III 7 сутки после операции
IgA, г/л	2,7 (1,6; 3,5)	2,6 *,# (1,6; 3,4)	2,7 (1,6; 3,5)	2,3 (1,7; 3,4)	1,8 * (1,1; 2,3)	2,2 * (1,6; 3,4)
IgM, г/л	1,1 (0,8; 1,7)	1,2 * (0,8; 1,8)	1,2 (0,8; 1,6)	1,6 (0,9; 1,9)	1,5 * (0,9; 1,8)	1,6 * (0,9; 1,9)
IgG, г/л	10,9 (9,3; 12,9)	11,3 *,# (9,5; 13,2)	10,9 (9,2; 12,6)	10,1 (9,6; 11,6)	9,4 * (8,9; 10,8)	10,9 (9,2; 12,6)
СРБ, мг/л	15,8 (10,8; 21,4)	35,2 *,# (27,1; 57)	17,7 *,# (12,1; 26,5)	20,3 (10,4; 25,7)	68,5 * (41,6; 105,4)	29,8 * (19,1; 42)

Примечания:
1 * $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным этапом;
2 # $p < 0,05$ между группами.

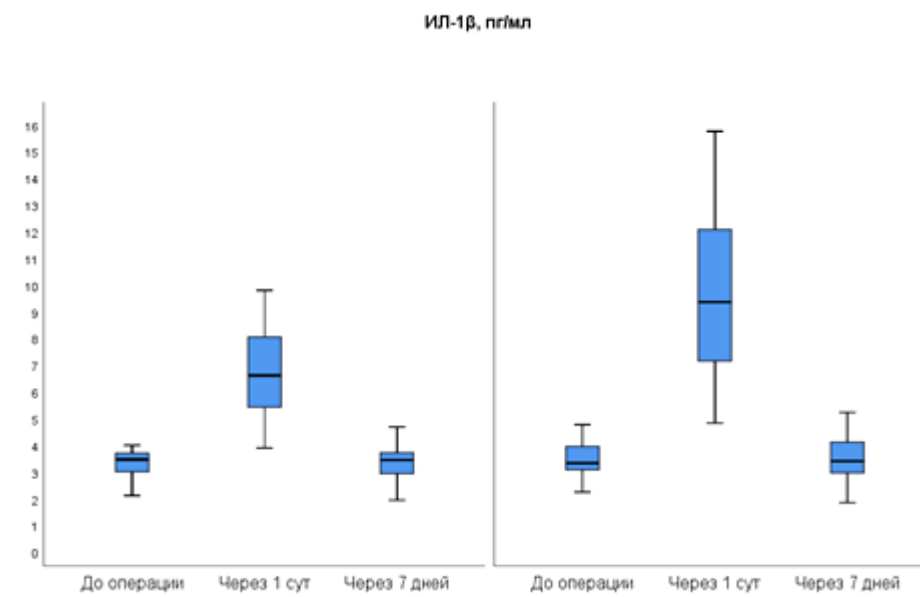


Рисунок 13 – Динамика ИЛ-1β в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

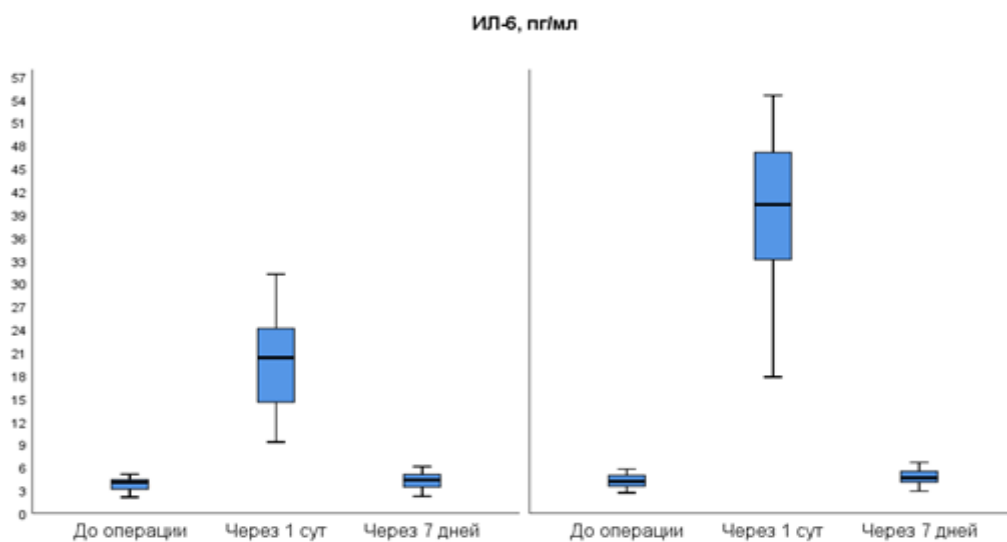


Рисунок 14 – Динамика ИЛ-6 в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

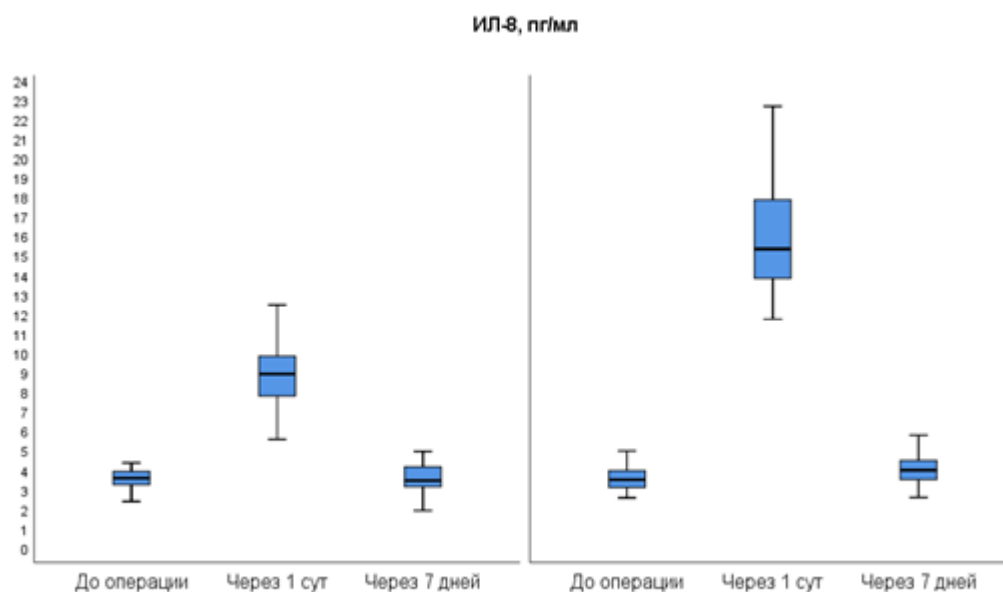


Рисунок 15 – Динамика ИЛ-8 в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

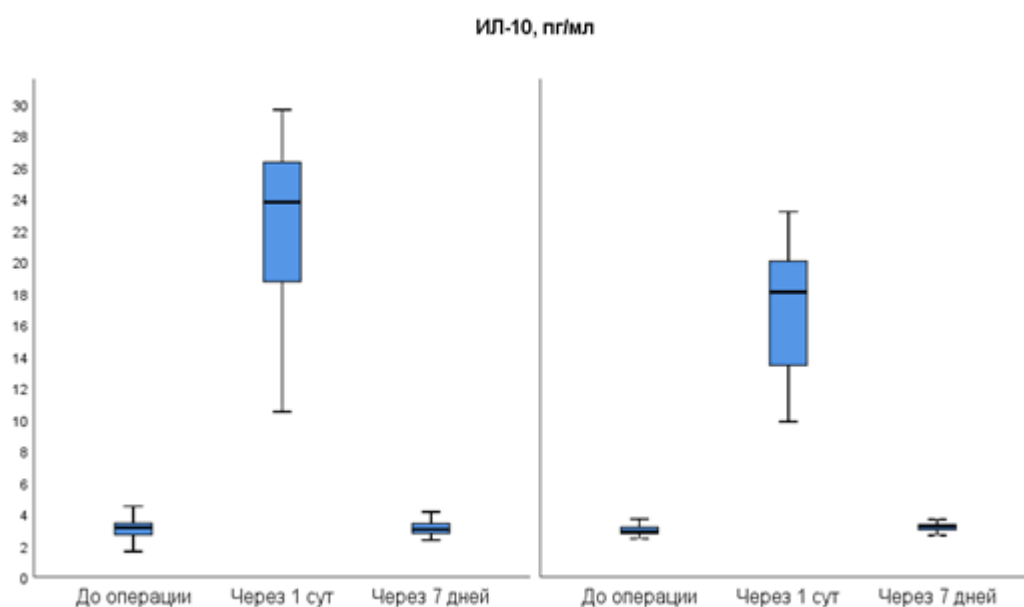


Рисунок 16 – Динамика ИЛ-10 в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

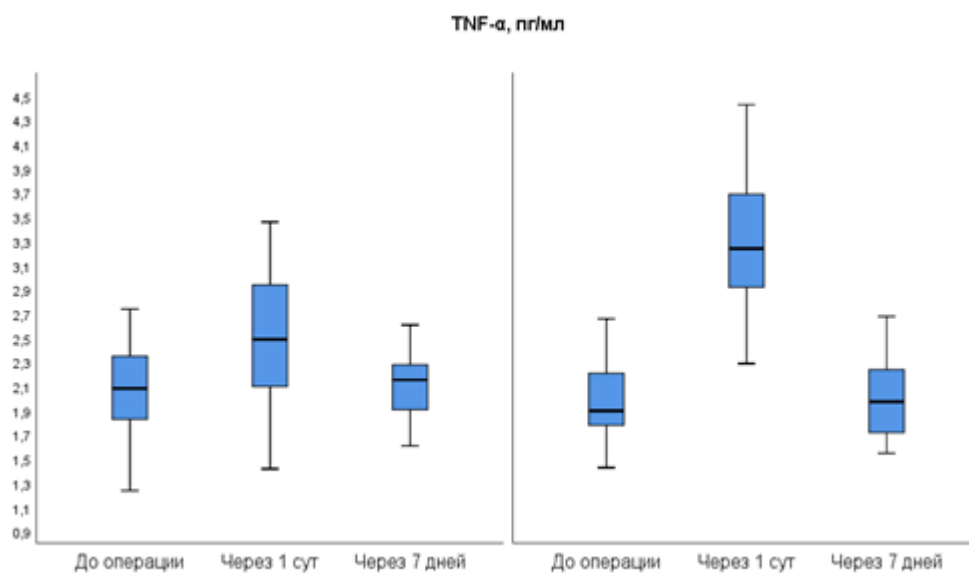


Рисунок 17 – Динамика TNF-α в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

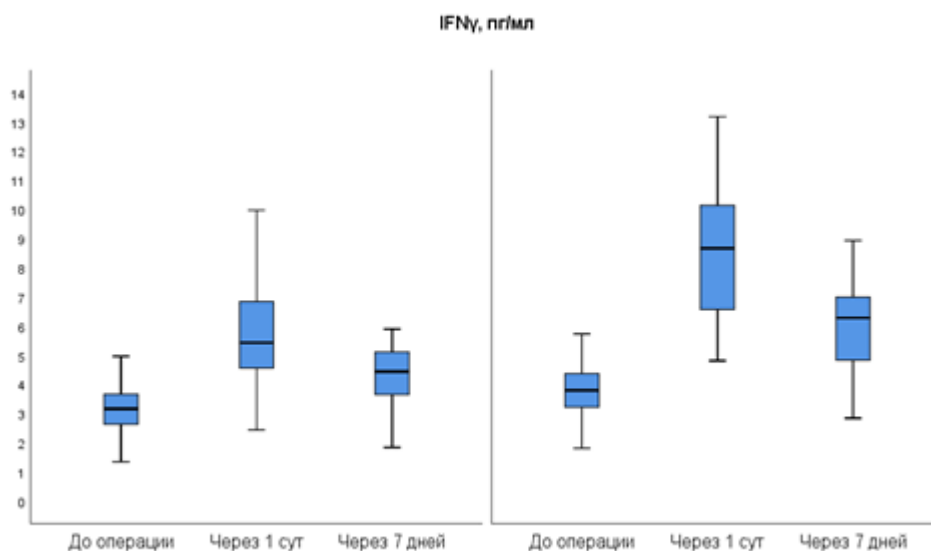


Рисунок 18 – Динамика IFN-γ в исследуемой и контрольной группах на этапах исследования

Примечание - левая половина диаграммы представлена результатами исследуемой группы; правая половина - контрольной группы.

3.4 Оценка влияния видов анестезии на метаболические процессы

Оценка метаболического статуса у пациентов в периоперационном периоде является важным аспектом проведения корректной терапии, так как метаболические изменения напрямую влияют на течение послеоперационного периода и общие результаты лечения. Хирургическое вмешательство и анестезиологическое обеспечение вызывают значительный стрессовый ответ, который может нарушать баланс углеводного, белкового и липидного обменов. Это, в свою очередь, способствует развитию гиперметаболического состояния, замедлению восстановления тканей и повышению риска осложнений.

Анализ параметров аэробного метаболизма (таблица 17) продемонстрировал статистически достоверные межгрупповые различия по показателям REE (энерготраты в состоянии покоя) и RQ (дыхательному коэффициенту). В предоперационном периоде значение RQ в основной группе достигало $0,81 \pm 0,03$, в то время как в контрольной – $0,8 \pm 0,04$. В процессе оперативного вмешательства, особенно на этапе максимальной травматичности, межгрупповые различия усугубились: в основной группе RQ сохранялся на уровне $0,78 \pm 0,04$, тогда как в контрольной группе зафиксировано снижение до $0,71 \pm 0,05$, что свидетельствует об активации катаболических процессов с переходом на метаболизм кетоновых тел.

Метаболический мониторинг выявил более физиологичное течение анестезии в основной группе. У данных пациентов отмечались сниженные показатели фактических энерготрат на всех этапах операции при сохранении респираторного коэффициента в пределах референсных значений, что отражает сбалансированную утилизацию энергетических субстратов. В контрольной группе, напротив, доминировали катаболические процессы с активацией протеолиза.

Таблица 17 – Динамика аэробного обмена

Показатель	Исследуемая группа					Контрольная группа				
	После индукции	Начало операции	Через 1 час	Травматический этап	Окончание операции	После индукции	Начало операции	Через 1 час	Травматический 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.										

При рассмотрении динамики концентрации глюкозы, отмечается, что данный углеводный субстрат во всех группах имеет значительное повышение, однако в контрольной группе этот показатель был существенно выше, достигая пика через 1 час после операции. Данное обстоятельство можно рассматривать как нежелательное, так как гипергликемия, вызванная стрессовой реакцией на хирургическую травму [196], может оказывать токсическое воздействие на организм. Она способствует окислительному

стрессу через активацию пути гексозамина и повышение уровня конечных продуктов гликирования [204, 218].

Следовательно, анестезиологическое пособие в основной группе, характеризующееся стабильным уровнем гликемии в пределах физиологической нормы, может рассматриваться как фактор снижения риска послеоперационных осложнений. Оценка азотистого баланса как маркера метаболического статуса не выявила статистически значимых отклонений через 24 часа после операции, что свидетельствует об адекватности анестезиологической защиты в обеих исследуемых группах.

3.5 Оценка частоты развития и характер послеоперационных осложнений

Анализ структуры ранних послеоперационных осложнений (таблица 18) продемонстрировал, что в основной группе, получавшей комбинацию предоперационной углеводной нагрузки и даларгина, осложнения зарегистрированы у 9 пациентов. В группе сравнения, где применялся стандартный протокол эндотрахеальной многокомпонентной анестезии, осложнения выявлены у 13 пациентов.

Таблица 18 – 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 %)

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

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.

Однако существенные различия между группами наблюдались в частоте осложнений классов II (2 осложнения в исследуемой группе и 12 осложнений в контрольной группе) и IIIb (3 осложнения в исследуемой группе и 10 осложнений в контрольной группе). Главным образом эти группы осложнений были связаны с развитием послеоперационной анемии, которая требовала проведения гемотрансфузии (Clavien-Dindo II). Также в группе Clavien-Dindo IIIb самыми распространенными осложнениями явились кровотечение в области оперативного вмешательства и некроз использованного лоскута. Эти более тяжелые послеоперационные осложнения чаще встречались в контрольной группе. Разработанный протокол анестезиологического сопровождения пациентов со злокачественными поражениями орофарингеальной зоны способствовал нормализации иммунологических показателей и значительному снижению выраженности хирургического стресс-ответа. В контрольной группе пациентов на фоне интенсивного воспалительного ответа достоверно чаще регистрировались комбинированные осложнения, включающие частичный некротиз трансплантата и геморрагические проявления. Снижение частоты некрозов лоскута в основной группе, в том числе можно объяснить и антигипоксическим эффектом даларгина, и его опосредованным влиянием на систему коагуляции.

Также в ходе исследования была разработана методика прогнозирования послеоперационных осложнений, которая была запатентована («Способ прогнозирования осложнений при хирургическом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями». Патент РФ № 2850369. Приоритет изобретения от 24.12.2024).

Методика основана на комбинации двух ключевых показателей: прогностической шкалы Глазго и прогностического нутритивного индекса. Прогностическая шкала Глазго учитывает уровень СРБ и альбумина в крови. Если уровень СРБ превышает 10 мг/л, а альбумин ниже 35 г/л, пациенту присваивается 2 балла. При наличии только одного из этих отклонений (либо повышенный СРБ, либо гипоальбуминемия) присваивается 1 балл. Если оба показателя в норме, пациент получает 0 баллов. Прогностический нутритивный индекс оценивает состояние питания пациента. При значении индекса ≥ 50 присваивается 1 балл, при 45-50 – 2 балла, при 40-45 – 3 балла, а при значении < 40 – 4 балла.

После расчета баллов по обеим шкалам их значения суммируются. Если общая сумма составляет 4-6 баллов, прогнозируется высокий риск послеоперационных осложнений. Если сумма равна 1-3 баллам, риск осложнений считается низким.

Эта методика позволяет своевременно выявить пациентов с повышенным риском осложнений и принять меры для их предотвращения. Так у пациентов с высоким риском можно усилить нутритивную поддержку, оптимизировать анестезиологическое пособие или провести дополнительную предоперационную подготовку.

3.6 Онкологические результаты

С целью оценки эффективности лечения и послеоперационного прогноза пациентов, в исследовании проводилось изучение выживаемости пациентов и частоты рецидивирования у них злокачественных новообразований.

При анализе отдаленных результатов лечения следует отметить сопоставимые показатели выживаемости в группе применения разработанной методики по сравнению со стандартным подходом (таблица 19). В частности, общая одногодичная выживаемость в исследуемой группе составила 90 %,

тогда как в контрольной группе достигла 87 %, без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 19 – Общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах

Период общей выживаемости	Исследуемая группа		Контрольная группа		Лог-ранк тест, p
	абс.ч., n	%	абс.ч., n	%	
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 (p) рассчитан с использованием критерия Каплана-Мейера.					

Частота рецидивирования в течение первого года также не имела значимых различий между группами (таблица 20). Вследствие этого показатели безрецидивной выживаемости в течение 12 месяцев в исследуемой и контрольной группах также были схожими – 83,3 % и 76,7 % соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 20 – Особенности рецидивирования в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Средний срок рецидива, мес	8,0 (6,2-10,1)	6,5 (5,0-8,3)	0,14*
Локализация рецидивов:			
Локальный	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	0,55**
Регионарный	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1,00**
Отдаленный	1 (3,3 %)	0	0,313**

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Рецидивирование по стадиями онкологического заболевания			
II	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1,00*
III	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	1,00
Примечания: 1 * - уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни; 2 ** - уровень значимости (p) рассчитан с использованием критерия Фишера.			

Как видно из представленных данных, частота и характер рецидивирования не имели существенных различий между группами. В среднем время до развития рецидива в основной группе достигало $8,1 \pm 2,0$ месяца, тогда как в группе контроля этот показатель составил $6,7 \pm 1,8$ месяца ($p = 0,14$). Анализ локализации рецидивов также не выявил статистически значимых 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). Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе составила 96,7 % (1 случай метастазов) и 100 % – в контрольной (0 случаев) через 1 год наблюдения ($p = 0,31$).

Полученные онкологические результаты демонстрируют, что разработанная методика периоперационного ведения с использованием даларгина и предоперационной углеводной нагрузки не оказывает влияния на отдаленные исходы лечения. Сопоставимые показатели выживаемости в сравниваемых группах свидетельствуют об онкологической безопасности применяемого метода анестезиологического пособия. Важно подчеркнуть,

что отсутствие различий в частоте рецидивирования и метастазирования подтверждает отсутствие стимулирующего воздействия на опухолевый процесс, что особенно значимо при лечении злокачественных новообразований орорфарингеальной области.

При этом следует отметить, что достигнутые результаты были получены на фоне значительного снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения показателей раннего послеоперационного периода в исследуемой группе. Это позволяет рассматривать разработанную методику как перспективный подход к оптимизации периоперационного ведения пациентов с опухолями головы и шеи, обеспечивающий не только улучшение непосредственных результатов лечения, но и сохранение стандартных показателей онкологической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный стандарт терапии злокачественных новообразований головы и шеи базируется на комплексном подходе, интегрирующем хирургическое лечение, радиотерапию и химиотерапию в различных комбинациях [213]. Каждый из указанных методов обладает собственным повреждающим потенциалом, способным инициировать развитие осложнений, провоцируя метаболические нарушения, связанные с гемодинамической нестабильностью, активацией системы гемостаза, изменениями газообмена и интенсификацией катаболических процессов [116]. При чрезмерной выраженности данных реакций и угнетении компенсаторных механизмов они могут трансформироваться в самостоятельный патологический процесс, усугубляющий течение периоперационного периода за счет индукции тромбогеморрагических осложнений, замедления регенерации и декомпенсации сопутствующей патологии. При выборе вариантов лечения онкологических больных также следует учитывать и ряд системных расстройств, обусловленных опухолевым ростом. К ним относят гиповолемию, интоксикацию, связанную с ростом и распадом опухоли, анемию, расстройства системы гемостаза, иммуносупрессию, белково-энергетическую недостаточность (БЭН) [123]. Хирургический этап лечения является важнейшим компонентом комбинированного метода лечения у больных опухолями полости рта и ротоглотки. Учитывая тот факт, что у большинства больных (60-80 %) злокачественные опухоли орофарингеальной области диагностируются 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 [149]. Боль в свою очередь является одним из главных стрессовых факторов [42], при котором помимо функционального и морального дискомфорта происходит активация симпатической нервной

системы [62]. Наблюдается повышенное потребление кислорода тканями, включая миокард, наряду с ростом общего периферического сосудистого сопротивления, что клинически проявляется тахикардией, артериальной гипертензией и снижением тканевой перфузии – данное состояние сопровождается активацией метаболических процессов с формированием синдрома гиперкатаболизма.

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. Вышеперечисленное обосновывает разработку и внедрение эффективных методов стресс-протективной терапии в периоперационном периоде при оперативных вмешательствах в орофарингеальной области. Это особенно важно, так как продолжительность анестезии остается наиболее существенным фактором в развитии общих осложнений, и может, в конечном счете повлиять на частоту рецидивов после проведенного лечения.

Послеоперационный болевой синдром сохраняет статус значимой медико-социальной проблемы в современном здравоохранении – как в отечественной практике, так и в международном масштабе. Несмотря на революционные достижения в различных областях медицины, позволяющие существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов, эффективное решение проблемы боли продолжает оставаться одной из наиболее сложных задач современного здравоохранения [9].

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.

Научным обоснованием для применения даларгина в интраоперационном периоде послужили сведения о его полифункциональной фармакологической активности, включающей антиноцицептивный, антистрессовый, микроциркуляторный, антигипоксический, иммуномодулирующий и органопротекторный эффекты. Дополнительным аргументом в пользу его клинического использования стало подтверждение удовлетворительного профиля безопасности при назначении пациентам с онкологическими заболеваниями. 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. Указанные обстоятельства обусловили научно-практическую значимость выполненной работы.

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 в соответствии с рассчитанными физиологическими потребностями, 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).

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

В соответствии с поставленными задачами, на первой стадии исследования, была разработана и клинически апробирована методика периоперационного ведения пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области. Разработанная методика подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение № 2822968 (“Способ периоперационной органопroteкции у больных опухолями области головы и шеи”. Приоритет изобретения от 25.07.2023). Его приоритетными моментами являются:

1) использование предварительной углеводной нагрузки за 12 часов до оперативного вмешательства 400 мл углеводного напитка, содержащего 12,5 % мальтодекстрина, а за 2 часа до операции – 200 мл.

2) в периоперационном периоде введение даларгина внутривенно в дозировке 45-55 мкг/кг/ч, а по окончании операции – 1 мг этого же препарата внутримышечно.

Данная комбинация препаратов позволила обеспечить адекватную анестезиологическую защиту при минимальной фармакологической нагрузке.

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 (АД_{ср}) в пределах физиологической нормы. В травматичную фазу операции в исследуемой группе наблюдался более выраженный прирост сердечного индекса (СИ) по сравнению с контрольной группой. Динамика общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) имела разнонаправленный характер: в исследуемой группе отмечалась тенденция к умеренному снижению, тогда как в контрольной группе зафиксировано значимое повышение. 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. 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. Выявленные положительные изменения гемодинамики в исследуемой группе оказывают благоприятное влияние на течение интра- и послеоперационного периода.

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. В группе сравнения уменьшение индекса оксигенации проявлялось более значительно, что, по-видимому, было связано с неполной коррекцией нарушений гемодинамики и дыхательной функции.

Концентрация лактата в течение интра- и послеоперационного периода сохранялась в пределах физиологической нормы в обеих исследуемых группах. Однако в контрольной группе к травматичному этапу операции отмечалось значимое повышение концентрации лактата, что отражало напряжение окислительных процессов и активацию симпатoadреналовой системы. В исследуемой группе эти изменения были менее выражены, что указывает на лучшую метаболическую адаптацию.

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.

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) через сутки после операции была значимо ниже в исследуемой группе по сравнению с контрольной, где отмечался более выраженный рост показателя. 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. В исследуемой группе восстановление сознания происходило в среднем на 32 % быстрее ($5,5 \pm 1,0$ мин против $8,2 \pm 1,4$ мин в контрольной группе). Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе времени до экстубации - в основной группе этот показатель был на 21 % короче ($6,2 \pm 1,3$ мин против $7,8 \pm 1,5$ мин в контроле).

Полученные данные демонстрируют преимущества применяемой методики анестезиологического пособия, включающей предоперационную углеводную нагрузку и даларгин. Ускоренное восстановление сознания и более ранняя экстубация в исследуемой группе могут быть обусловлены несколькими факторами: снижением катаболических процессов за счет углеводной нагрузки, поддержанием энергетического баланса, а также модулирующим влиянием на вегетативную нервную систему, что приводит к стабилизации гемодинамики и позволяет уменьшить дозировки анестетиков. Эти механизмы в совокупности способствуют более быстрой нормализации функций ЦНС после прекращения действия анестезии и сокращению периода посленаркозного восстановления.

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.

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. Важно отметить, что достигнутый эффект особенно ценен в контексте

комплексного преимущества применяемой методики, включающего также снижение болевого синдрома и опиоидной нагрузки - основных факторов риска развития ПОТР. Такие результаты подчеркивают клиническую значимость оптимизированного подхода к периоперационному ведению пациентов.

Система крови чутко реагирует на хирургический стресс, отражая изменения гомеостаза. Первоначальные показатели общего анализа крови в сравниваемых группах соответствовали физиологической норме и не имели статистически значимых расхождений. В течение первых 24 часов после операции в обеих группах наблюдалось незначительное уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина (на 8-10 %), связанное с интраоперационной кровопотерей.

Более 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. В первые

послеоперационные сутки наблюдалось умеренное снижение уровня общего белка: в исследуемой группе на 5,6 %, в контрольной - на 7 %. Концентрация мочевины и билирубина оставалась стабильной в обеих группах. Изменения активности печеночных ферментов носили минимальный характер: в исследуемой группе АСТ увеличилась на 5,4 %, АЛТ снизилась на 8,6 %; в контрольной группе прирост АСТ составил 11,2 % , а АЛТ увеличилась на 15,9 %.

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.

Хирургическая травма неизбежно активирует свертывающую систему крови, однако в исследуемой группе комбинация предоперационной углеводной нагрузки и даларгина способствовала более умеренному ответу. Углеводная нагрузка, обеспечивая оптимальный энергетический метаболизм, снижает риск тканевой ишемии и связанного с ней тромбообразования. Даларгин, благодаря цитопротекторным и антистрессорным свойствам, уменьшает выраженность воспалительной реакции и улучшает микроциркуляцию, что опосредованно стабилизирует показатели гемостаза.

Среди показателей свертывающей системы, наибольшие изменения в послеоперационном периоде наблюдались в уровне растворимых фибрин-

мономерных комплексов (РФМК), отражающих активность системы гемостаза. В исследуемой группе уровень РФМК увеличился с исходных 3,5 (3,2-3,8) до 5,8 (5,4-6,2) мг/100мл через сутки после операции, демонстрируя рост в 1,7 раза. В контрольной группе динамика была более выраженной - с 3,6 (3,3-3,9) до 7,6 (6,9-8,4) мг/100мл, что соответствует увеличению в 2,1 раза. Такая разница в динамике РФМК может объясняться комплексным действием применяемой методики.

Полученные данные свидетельствуют, что разработанная методика не только снижает стресс-ответ, но и оказывает модулирующее влияние на систему гемостаза, предотвращая чрезмерную активацию коагуляции в послеоперационном периоде. Это особенно важно для профилактики тромботических осложнений, часто сопровождающих хирургические вмешательства.

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 значений), 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. 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.

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 предоперационной углеводной нагрузки и далааргина для поддержания метаболического гомеостаза в периоперационном периоде.

Произведенная оценка ранних послеоперационных осложнений показала, что в основной группе, где применялись предварительная углеводная нагрузка и далааргин, осложнения были зафиксированы у 9 пациентов (40,9 % от общего числа осложнений). В контрольной группе, где использовалась стандартная методика эндотрахеального многокомпонентного наркоза, осложнения наблюдались у 13 пациентов (59,1 %).

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: 13 осложнений зафиксировано в исследуемой группе и 17 осложнений – в контрольной.

Однако 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 основной группе и 10 осложнений в группе сравнения). Преимущественно данные категории осложнений были обусловлены развитием послеоперационной анемии, не потребовавшей гемотрансфузионной коррекции (Clavien-Dindo II) либо потребовавшей переливания компонентов крови (Clavien-Dindo IIIb). Наиболее частыми осложнениями категории IIIb являлись геморрагические явления в зоне операции и некроз трансплантата. Созданный алгоритм анестезиологического сопровождения пациентов со злокачественными поражениями оротрахеальной 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.

Также в ходе исследования была разработана методика прогнозирования послеоперационных осложнений, которая была запатентована («Способ прогнозирования осложнений при хирургическом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями». Патент РФ № 2850369. Приоритет изобретения от 24.12.2024).

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. 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 – 80,0 % и 76,7 % соответственно ($p > 0,05$). Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе составила 83,3 % (1 случай метастазов) и 76,7 % – в контрольной (0 случаев) через 1 год наблюдения ($p = 0,31$). Эти показатели свидетельствуют о том, что применение углеводной нагрузки и даларгина не оказало значимого влияния на краткосрочную выживаемость. Показатель частоты рецидивирования в течение 12-месячного периода наблюдения не демонстрировал статистически значимых межгрупповых различий. Среднее 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).

Полученные данные подтверждают, что разработанный метод анестезиологического обеспечения не влияет на частоту рецидивов в краткосрочной перспективе. Таким образом, 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.

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 безметастическая 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

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДср	– артериальное давление среднее
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВН	– вентиляционная недостаточность
ВНС	– вегетативная нервная система
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛТ	– лучевая терапия
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МВЛ	– минутная вентиляция легких
МКБ	– мочекаменная болезнь
ММА	– мультимодальная аналгезия
НАДФН-оксидаза	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
НП	– нутритивная поддержка
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОП	– опиоидный пептид
ОР	– опиоидный рецептор

ОС	– острый стресс
ОЦК	– объём циркулирующей крови
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПОТР	– послеоперационная тошнота и рвота
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СДО	– суммарная доза облучения
СИ	– сердечный индекс
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УО	– ударный объем
ФК	– функциональный класс
ФФИК	– фасциально-футлярное иссечение клетчатки
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХТ	– химиотерапия
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ASA	– Американская ассоциация анестезиологов
CO ₂	– углекислый газ
FiO ₂	– концентрация O ₂ в дыхательной смеси
HCO ₃	– концентрация ионов бикарбоната
IL	– интерлейкин
N ₂ O	– медицинская закись азота
NMDA	– N-метил-D-аспартатный рецептор
O ₂	– кислород
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа в крови
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в крови

TNF- α	– фактор некроза опухоли-альфа
pH	– отрицательный десятичный логарифм активности (или концентрации) водородных ионов в растворе
Se	– севофлюран
SpO ₂	– процентное содержание оксигемоглобина в артериальной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджигалиев, Р. Р. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах / Р. Р. Аджигалиев, А. Е. Баутин, В. В. Пасюга // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 145–152.
2. Алекминская, Л. А. Взаимоотношения энкефалинов с симпатико-адреналовой системой при острой ишемии миокарда в эксперименте / Л. А. Алекминская, Б. Ю. Кондратьева, В. Д. Слепушкин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1986. – № 1. – С. 16–18.
3. Алексеенко, С. А. Влияние блокаторов H₂-рецепторов гистамина и даларгина на репаративные процессы в слизистой оболочке гастродуоденальной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Алексеенко, С. С. Тимошин // Клиническая медицина. – 1996. – № 9. – С. 52–54.
4. Алиева, С. Б. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки / С. Б. Алиева, С. И. Ткачев, И. А. Задеренко [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 1. – С. 26–30.
5. Аляутдин, Р. Н. Транспорт гексапептида даларгина через гематоэнцефалический барьер в мозг с помощью полимерных наночастиц / Р. Н. Аляутдин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – Т. 59, № 3. – С. 57–60.
6. Багомедов, В. Р. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных / В. Р. Багомедов, В. Д. Слепушкин, М. Б. Тотикова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы науч.-практ. конф. – Владикавказ, 2012. – С. 10.
7. Бадалян, А. Г. Объем опухоли как фактор прогноза при химио- и лучевой терапии местно-распространенных опухолей рото- и гортаноглотки / А. Г. Бадалян, М. А. Кропотов // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 2014. – № 3-4. – С. 21–27.
8. Балачевский, Б. В. Даларгин-индуцируемая модуляция функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов / Б. В. Балачевский, А. Н. Курзанов, А. А. Славинский // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 75–77.
9. Баранцевич, Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий / Е. Р. Баранцевич // Manage pain. – 2017. – № 2. – С. 3–7.
10. Бебякова, Н.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе / Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, И. А. Шабалина // Fundamental research. – 2011. – № 12. – С. 704–707.
11. Белоусова, Е. А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова, С. А. Булгаков // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 26–31.

12. Болотина, Л. В. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи / Л. В. Болотина, Л. Ю. Владимирова, Н. В. Деньгина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 93–108.
13. Бояринцев, В. В. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей / В. В. Бояринцев, М. В. Евсеев. – СПб. : Онли-Пресс, 2017. – 352 с.
14. Булгаков, С. А. Даларгин в гастроэнтерологии / С. А. Булгаков. – М.: [б. и.], 2008. – 176 с.
15. Быданова, С. С. Клиническая эффективность применения аналога эндогенных нейропептидов даларгина в комплексной терапии острого коронарного синдрома / С. С. Быданова // Практическая медицина. – 2004. – № 1(6). – С. 22–23.
16. Васильев, А. В. Влияние даларгина на пролиферацию мультипотентных мезенхимальных клеток дермальных фибробластов и клеток остеосаркомы человека *in vitro* / А. В. Васильев, Т. Б. Бухарова, А. В. Волков [и др.] // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 76–80. – DOI: 10.23868/gc120391.
17. Виноградов, В. А. Даларгин - наиболее активный синтетический аналог эндогенных опиоидов для лечения язвенной болезни (итоги пятилетнего поиска) / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра. – 1986. – № 2. – С. 62–63.
18. Виноградов, В. А. Синтетические пептиды как лекарственные вещества. Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике / В. А. Виноградов, В. Г. Смагин, М. И. Титов. – М.: [б. и.], 1986. – 206 с.
19. Флейшман, М. Ю. Влияние аргинин содержащего мю–дельта-агониста опиатных рецепторов седатина на процессы синтеза ДНК в эпителии фундального отдела желудка белых крыс / М. Ю. Флейшман, А. В. Кузнецов, В. И. Дейгин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 235–237.
20. Шлозников, Б. М. Влияние даларгина на некоторые показатели перекисного окисления липидов в печени / Б. М. Шлозников, Р. Н. Короткина, Н. В. Бабкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, № 12. – С. 609–610.
21. Шехтер, А. Б. Влияние опиоидопептида даларгина на репаративные процессы при заживлении ран / А. Б. Шехтер, А. И. Соловьева, С. П. Спевак [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – Т. 106, № 10. – С. 487–490.
22. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
23. Воронина, Т. А. Направленный транспорт лекарственных веществ в мозг с помощью нанотранспортных систем / Т. А. Воронина,

Р. Н. Аляутдин, В. Е. Петров // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 17-24.

24. Животова, Е. Ю. Гастропротективный эффект даларгина при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Ю. Животова, М. Ю. Флейшман, Е. Н. Сазонова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 4. – С. 420–423.

25. Геворков, А. Р. Основные принципы ведения мукозита и дерматита при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области / А. Р. Геворков, А. В. Бойко, С. В. Шашков // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 12–21.

26. Горобец, Е. С. Проблемы и достижения анестезиологии и реаниматологии в современной онкохирургии / Е. С. Горобец, С. П. Свиридова // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 5. – С. 29–33.

27. Горобец, Е. С. Проблемы и специфика анестезии и интенсивной терапии в онкохирургии / Е. С. Горобец, С. П. Свиридова // Материалы VI Российской онкологической конференции. – М., 2002.

28. Гребенчиков, О. А. Новые направления в профилактике и лечении острой почечной недостаточности / О. А. Гребенчиков, Р. А. Черпаков, В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 43–51.

29. Гребенчиков, О. А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов / О. А. Гребенчиков, А. К. Шабанов, А. А. Косов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 228–235.

30. Гребенчиков, О. А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro / О. А. Гребенчиков, А. М. Овезов, Ю. В. Скрипкин [и др.] // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 60–68.

31. Дарьялова, С. Л. Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей / С. Л. Дарьялова, А. В. Бойко, И. И. Пелевина // Материалы V Российской онкологической конференции. – М., 2001.

32. Донцов, А. В. Антиоксидантный эффект даларгина у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / А. В. Донцов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 7. – С. 3–6.

33. Еременко, А. А. Послеоперационное обезболивание у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 13–26.

34. Заболотских, И. Б. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии / И. Б. Заболотских, С. В. Чуприн, А. Н. Курзанов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 1–4.

35. Задаренко, И. А. Результаты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / И. А. Задаренко, А. Ю. Дробышев, Р. И. Азизян // Российский онкологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 20–25.

36. Зозуля, А. А. Анксиолитическое действие даларгина на поведение крыс в конфликтном тесте Вогеля и приподнятом крестообразном лабиринте / А. А. Зозуля, В. К. Мешавкин, А. В. Топоров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С. 211–214.

37. Золоев, Г. К. Использование синтетических аналогов энкефалинов в качестве антиатерогенных средств / Г. К. Золоев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1989. – Т. 108, № 10. – С. 468–470.

38. Исакова, О. Л. Исследование деградации пептидов в сыворотке крови методом ИНЯМР / О. Л. Исакова, Н. Ф. Сепетов, Ж. Д. Беспалова [и др.] // Биоорганическая химия. – 1986. – Т. 12, № 1. – С. 106–111.

39. Калоева, С. К. Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе / С. К. Калоева, Б. М. Малиев // Молодые ученые – медицине: материалы VI науч. конф. молодых ученых. – Владикавказ, 2016. – С. 126–128.

40. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. – 239 с.

41. Каратеев, А. Е. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты / А. Е. Каратеев, Д. Е. Каратеев, О. С. Давыдов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 6. – С. 693–704. – DOI: 10.14412/1995-4484-2016-693-704.

42. Современные представления о механизмах боли / А. Е. Карелов // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 88–95. – DOI: 10.17116/anaesthesiology202006187.

43. Когония, Л. М. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных / Л. М. Когония, Г. А. Новиков, Р. В. Орлова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3s2-2. – С. 182–202. – DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202.

44. Кульбакин, Д. Е. Реконструктивно-пластические операции в комбинированном лечении больных местно-распространенными опухолями головы и шеи / Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, М. Р. Мухамедов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 862–866.

45. Курзанов, А. Н. Лиганды опиатных рецепторов в клинической гастроэнтерологии / А. Н. Курзанов // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 94–96.

46. Куцылло, К. Вопросы биоорганической химии / К. Куцылло // Наука. – 2011. – № 2. – С. 48–49.

47. Ларина, О. Н. Плазматические показатели экспрессии медиаторов реакции острой фазы в начальные сроки адаптации к антиортостатическому положению / О. Н. Ларина, А. М. Беккер, Л. Г. Репенкова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 3–5.
48. Лишманов, Ю. Б. Исследование антистрессорного эффекта D-ала2-лей5-арг6-энкефалина / Ю. Б. Лишманов, Е. Н. Амосова, В. Д. Слепушкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – № 8. – С. 199–200.
49. Лишманов, Ю. Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для лигандов опиоидных рецепторов / Ю. Б. Лишманов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 71–77.
50. Лишманов, Ю. Б. Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома / Ю. Б. Лишманов, Г. К. Золоев, И. А. Прум // Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. – 1983. – № 6. – С. 91–100.
51. Лишманов, Ю. Б. Энкефалины и гормонально-метаболические реакции при различных по тяжести видах стресса в эксперименте / Ю. Б. Лишманов, Т. В. Ласукова, Л. А. Алекминская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – № 3. – С. 269–271.
52. Мартынова, Е. Р. Участие μ - и δ -опиатных рецепторов в реализации вегетативных эффектов опиоидных пептидов / Е. Р. Мартынова, О. С. Медведев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – № 1. – С. 60–62.
53. Маслов, Л. Н. Кардиоваскулярные эффекты d-ala2, leu5, arg6-энкефалина (даларгин) связаны с активацией периферических опиоидных μ -рецепторов / Л. Н. Маслов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 21–28.
54. Матвеева, Л. В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе / Л. В. Матвеева, Л. М. Мосина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 11. – С. 59–65. – DOI: 10.15690/vramn.v67i11.473.
55. Матющенко, С. А. Применение даларгина при длительных операциях на мягких тканях лица: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С. А. Матющенко. – Хабаровск, 2009. – 22 с.
56. Мингалев, Н. В. Результаты применения даларгина в ЛОР-онкологии / Н. В. Мингалев, Г. В. Вержбицкий // 15 Съезд оториноларингологов России: материалы съезда. – СПб., 1995. – Т. 2. – С. 321–324.
57. Морган, Д. Э. Клиническая анестезиология / Д. Э. Морган, М. С. Михаил, М. Д. Мерри; пер. с англ. – 4-е изд. – Кн. 1. – М.: БИНОМ, 2011. – 457 с.

58. Мудунов, А. М. Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи / А. М. Мудунов, М. Н. Нариманов, Д. А. Сафаров // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 99–105.
59. Новикова, Л. А. Новые элементы патогенеза и лечения аллергических васкулитов кожи / Л. А. Новикова, А. М. Земсков. – Воронеж: [б. и.], 1998. – 255 с.
60. Овечкин, А. М. Безопиоидная анальгезия в хирургии: от теории к практике: руководство для врачей / А. М. Овечкин, А. Г. Яворовский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 240 с.
61. Овечкин, А. М. Безопиоидная анестезия и анальгезия - дань моде или веление времени? / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский, М. В. Политов // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 6. – С. 700–715.
62. Овечкин, А. М. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации / А. М. Овечкин, А. Ж. Баялиева, А. А. Ежевская [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 9–33.
63. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 2. – С. 49–62.
64. Осипова, Н. А. Нерешенные проблемы опиоидной терапии послеоперационной боли в России. Фокус на налбуфин / Н. А. Осипова // Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2012. – С. 277.
65. Осипова, Н. А. Специальные аспекты анестезиологического пособия и интенсивной терапии при онкологических операциях с микрохирургической аутопластикой / Н. А. Осипова, М. С. Ветшева, И. В. Решетов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 5. – С. 10–16.
66. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. – 4-е изд. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
67. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей дыхательной недостаточностью: клинические рекомендации / под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 960 с.
68. Петрова, М. В. Роль энтерального питания в ранней послеоперационной реабилитации пациентов в абдоминальной хирургии / М. В. Петрова, Ш. Д. Бихарри, А. А. Бархударов [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – Т. 15-16, № 116-117. – С. 37–41.
69. Пшенникова, М. Г. Роль опиоидных пептидов в реакциях организма на стресс / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1987. – № 3. – С. 85–90.
70. Раджапова, М. У. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани / М. У. Раджапова, В. Г. Андреев,

И. А. Гулидов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 23–26.

71. Регионарная анестезия // Анестезиология по Рональду Д. Миллеру: в 4 т. / пер. с англ.; под ред. А. А. Бунятына. – 7-е изд. – М.: Рид Элсивер, 2015. – Т. 3. – С. 1727–1797.

72. Решетов, И. В. Десятилетнее наблюдение больного раком гортаноглотки после комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией и фарингопластикой желудочно-сальниковым лоскутом / И. В. Решетов, С. А. Кравцов, Е. И. Трофимов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 44–47.

73. Ромашина, Н. В. Центральные механизмы влияния даларгина на ритмогенез сердца в условиях коронароокклюзии: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Н. В. Ромашина. – М., 2007. – 140 с.

74. Свечкова, Г. А. Влияние даларгина на перекисное окисление липидов при язвенной болезни / Г. А. Свечкова, В. С. Камышников // Здоровоохранение. – 1997. – № 11. – С. 32–33.

75. Сиротин, Б. З. Даларгин в комплексном лечении язвенных поражений при синдроме диабетической стопы / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий, О. В. Ушакова. – Хабаровск: [б. и.], 2002. – 80 с.

76. Слепушкин, В. Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, М. Ю. Осканова, М. А. Дзуцев [и др.]. – Владикавказ, 2011. – 70 с.

77. Слепушкин, В. Д. Активация компонентов антиноцицептивной системы как способ снижения назначения опиоидов в периоперационном периоде / В. Д. Слепушкин, А. Н. Колесников, Р. З. Саламов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 150–161.

78. Слепушкин, В. Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – № 1. – С. 7–8.

79. Слепушкин, В. Д. Использование даларгина в отечественной онкологии / В. Д. Слепушкин, А. А. Николаев // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 5–10.

80. Слепушкин, В. Д. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, В. М. Женило, М. Ю. Осканова, М. В. Женило. – Владикавказ; Ростов н/Д; Назрань, 2014. – 202 с.

81. Слепушкин, В. Д. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-операционного риска: учеб.-метод. пособие / В. Д. Слепушкин, Г. Г. Бестаев, Р. З. Саламов. – Владикавказ, 2017. – 19 с.

82. Смагин, В. Г. Клиническая оценка гексапептида даларгина как средства лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В. Г. Смагин // Терапевтический архив. – 1984. – Т. 56, № 11. – С. 49–51.

83. Созиева, А. К. Факторы, влияющие на активность ноцицептивной системы у больных в послеоперационном периоде / А. К. Созиева,

В. Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – Прил. к № 5. – С. 56.

84. Спасова, А. П. Хронические болевые синдромы как следствие перенесенного критического состояния / А. П. Спасова, В. В. Мальцев // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 4. – С. 19–28.

85. Титов, М. И. Даларгин - пептидный препарат с цитопротективным действием / М. И. Титов, В. А. Виноградов, Ж. Д. Беспалова // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра. – 1985. – № 2. – С. 72–76. 151.

86. Ткачев, С. И. Сравнительная оценка пятилетних результатов хирургического, комбинированного, лучевого и химиолучевого методов лечения рака гортани в стадии T3N0M0 / С. И. Ткачев, Е. Г. Матякин, В. Л. Любаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 404–408.

87. Украинская, Л. А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.16, 03.00.25 / Л. А. Украинская. – Иркутск, 2002. – 194 с.

88. Фелькер, Е. Ю. Протокол внутривенной инфузии лидокаина в послеоперационном периоде у детей, оперированных на органах брюшной полости / Е. Ю. Фелькер, Д. В. Заболотский, В. А. Корячкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 41–47.

89. Чердаков, В. Ю. Фармакологические эффекты регуляторных пептидов при травмах кожи и костей: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / В.Ю. Чердаков. – Курск, 2014. – 148 с.

90. Чесноков, Д. Н. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах / Д. Н. Чесноков // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 21–22.

91. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. – 289 с.

92. Чойнзонов, Е. Л. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами / Е. Л. Чойнзонов, В. А. Новиков, М. Р. Мухамедов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 602–606.

93. Чойнзонов, Е. Л. Плоскоклеточный рак головы и шеи: молекулярные основы патогенеза / Е. Л. Чойнзонов, И. В. Кондакова, Л. В. Спирина [и др.]. – М.: Наука, 2016. – 283 с.

94. Чойнзонов, Е. Л. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения): дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14 / Чойнзонов Е. Л. – Томск, 1995. – 321 с.

95. Чойнзонов, Е. Л. Роль реконструктивно-пластических операций в хирургическом лечении больных злокачественными опухолями полости рта / Е. Л. Чойнзонов, Д. Е. Кульбакин, М. Р. Мухамедов // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 105–111.
96. Шабалина, И. А. Роль даларгина и его стабилизированного аналога в модуляции стрессобусловленного тонуса сосудов / И. А. Шабалина // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 39–43.
97. Шлозников, Б. М. Изучение антиноцицептивных свойств даларгина в качестве средства анестезиологической защиты / Б. М. Шлозников, С. Г. Донич, О. А. Гребенчиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – № 3. – С. 272–274.
98. Щепилова, О. В. Биохимические критерии в оценке эффективности применения даларгина в комплексной терапии больных гепатитом А / О. В. Щепилова, Г. С. Томилка, О. А. Лебедько [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 25–27.
99. Aahlin, E. K. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study / E. K. Aahlin, G. Tranø, N. Johns [et al.] // BMC Surgery. – 2015. – Vol. 15. – Art. 83.
100. Abramovitch, R. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors / R. Abramovitch, M. Marikovsky, G. Meir [et al.] // British Journal of Cancer. – 1999. – Vol. 79, № 9-10. – P. 1392–1398. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6690223.
101. Almeida, T. F. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review / T. F. Almeida, S. Roizenblatt, S. Tufik // Brain Research. – 2004. – Vol. 1000, № 1-2. – P. 40–56.
102. Althaus, A. Development of a risk index for the prediction of chronic postsurgical pain / A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Chapman [et al.] // European Journal of Pain. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 901–910.
103. Anwar, K. Pathophysiology of pain / K. Anwar // Disease-a-Month. – 2016. – Vol. 62, № 9. – P. 324–329.
104. Apfelbaum, J. L. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J. L. Apfelbaum, C. Chen, S. S. Mehta, T. J. Gan // Anesthesia & Analgesia. – 2003. – Vol. 97, № 2. – P. 534–540.
105. Auroy, Y. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service / Y. Auroy, D. Benhamou, L. Barges [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, № 5. – P. 1274–1280.
106. Bantel, C. The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing — what do we know? / C. Bantel, S. Trapp // Anaesthesia. – 2011. – Vol. 66, № 7. – P. 541–544.
107. Barnett, M. L. Opioid-prescribing patterns of emergency physicians and risk of long-term use / M. L. Barnett, A. R. Olenski, A. B. Jena // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 376, № 7. – P. 663–673.

108. Basbaum, A. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain / A. I. Basbaum, D. M. Bautista, G. Scherrer [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 139, № 2. – P. 267–284.
109. Bauer, J. M. Comparison of the Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, and Nutritional Risk Screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients / J. M. Bauer, T. Vogl, S. Wicklein [et al.] // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. – 2005. – Vol. 38, № 5. – P. 322–327.
110. Beloeil, H. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain / H. Beloeil, B. Sion, C. Rousseau [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 34, № 10. – P. 652–657.
111. Bennett, M. I. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain / M. I. Bennett, S. Kaasa, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 38–44.
112. Bentzen, S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology / S. M. Bentzen // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 702–713. – DOI: 10.1038/nrc1950.
113. Berry, P. H. The new JCAHO pain standards: implications for pain management nurses / P. H. Berry, J. L. Dahl // *Pain Management Nursing*. – 2000. – Vol. 1, № 1. – P. 3–12.
114. Bonica, J. J. The Management of Pain: The Future // *Anesthesiology and Pain Management* / ed. by T. H. Stanley, M. A. Ashburn, P. G. Fine. – Dordrecht: Springer, 1991. – (Developments in Critical Care Medicine and Anesthesiology; vol. 24). – P. 473–481.
115. Bozzetti, F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia / F. Bozzetti // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 7–9.
116. Bray, F. N. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy / F. N. Bray, B. J. Simmons, A. H. Wolfson [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 185–206.
117. Harb, A. H. Radiation enteritis / A. H. Harb, C. Abou Fadel, A. I. Sharara // *Current Gastroenterology Reports*. – 2014. – Vol. 16, № 5. – Art. 383.
118. Bray, F. N. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy / F. N. Bray, B. J. Simmons, A. H. Wolfson [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 185–206.
119. Brull, R. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk / R. Brull, C. J. McCartney, V. W. Chan, H. El-Beheiry // *Anesthesia & Analgesia*. – 2007. – Vol. 104, № 4. – P. 965–974.
120. Cancer.Net: [сайт]. – URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics> (дата обращения: 02.02.2026).
121. Cao, D. X. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer / D. X. Cao, G. H. Wu, B. Zhang [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 72–77.

122. Cavaletti, G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity / G. Cavaletti, P. Marmiroli // *Nature Reviews Neurology*. – 2010. – Vol. 6, № 12. – P. 657–666.
123. Cederholm, T. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G. L. Jensen, M.I.T.D. Correia [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 207–217. – DOI: 10.1002/jcsm.12383.
124. Chernysheva, M. G. Lysozyme-dalargin self-organization at the aqueous-air and liquid-liquid interfaces / M. G. Chernysheva, A. V. Kasperovich, H. S. Skrabkova [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2021. – Vol. 202. – Art. 111695.
125. Chou, R. Guidelines on the Management of Postoperative Pain: a Clinical Practice Guideline / R. Chou, D. B. Gordon, O. A. Leon-Casasola [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 131–157.
126. Chow, L. K. M. Head and neck cancer / L. K. M. Chow // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 1. – P. 60–72. – DOI: 10.1056/NEJMr1715715.
127. Citrin, D. E. Recent Developments in Radiotherapy / D. E. Citrin // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 22. – P. 2200–2201. – DOI: 10.1056/NEJMc1713349.
128. Comerford, M. J. Movement and stability dysfunction - contemporary developments / M. J. Comerford, S. L. Mottram // *Manual Therapy*. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 15–26.
129. Coppola, N. Pitfalls and Challenges in Oral Plasma Cell Mucositis: A Systematic Review / N. Coppola, T. Cantile, F. Canfora [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 21. – Art. 6550. – DOI: 10.3390/jcm11216550.
130. Couceiro, T. C. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem / T. C. Couceiro, T. C. Menezes, M. M. Valença // *Revista Brasileira de Anestesiologia*. – 2009. – Vol. 59, № 3. – P. 358–365.
131. Court, H. Measuring patient anxiety in primary care: rash analysis of the 6-item Spielberger State Anxiety Scale / H. Court, K. Greenland, T. Margrain // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13, № 6. – P. 813–819. – DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00758.x.
132. Coyne, K. S. The burden of opioid-induced constipation: discordance between patient and health care provider reports / K. S. Coyne, R. J. LoCasale, C. J. Datto [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 236–245.
133. Crockett, A. Role of the sympathetic nervous system in pain / A. Crockett, A. Panickar // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 50–54.
134. Cui, W. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after

propofol-remifentanyl-based anesthesia / W. Cui, Y. Li, S. Li, R. Wang // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 41–46.

135. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240, № 2. – P. 205–213. – DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

136. Donatelli, F. Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: a stable isotope study / F. Donatelli, D. Corbella, M. Di Nicola [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 11. – P. E1789–E1797. – DOI: 10.1210/jc.2011-0549.

137. Duale, C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up / C. Duale, L. Ouchchane, P. Schoeffler [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 24–30.

138. Edlund, M. J. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription / M. J. Edlund, B. C. Martin, J. E. Russo [et al.] // *The Clinical Journal of Pain*. – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 557–564.

139. Edwards, R. R. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults / R. R. Edwards, R. B. Fillingim, T. J. Ness // *Pain*. – 2003. – Vol. 101, № 1-2. – P. 155–165.

140. Eisenbarth, H. Sensitization to bradykinin B1 and B2 receptor activation in UV-B irradiated human skin / H. Eisenbarth, R. Rukwied, M. Petersen, M. Schmelz // *Pain*. – 2004. – Vol. 110, № 1-2. – P. 197–204.

141. Engelman, D. T. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations / D. T. Engelman, W. Ben Ali, J. B. Williams [et al.] // *JAMA Surgery*. – 2019. – Vol. 154, № 8. – P. 755–766.

142. Eskander, A. Predictors of complications in patients receiving head and neck free flap reconstructive procedures / A. Eskander, S. Kang, B. Tweel [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 158, № 5. – P. 839–847.

143. Faria, M. S. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial / M. S. Faria, J. E. de Aguilar-Nascimento, O. S. Pimenta [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 33, № 6. – P. 1158–1164.

144. Farwell, G. D. Predictors of Perioperative Complications in Head and Neck Patients / G. D. Farwell, D. F. Reilly, E. A. Weymuller [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2002. – Vol. 128, № 5. – P. 505–511.

145. Fassoulaki, A. Acute postoperative pain predicts chronic pain and long-term analgesic requirements after breast surgery for cancer / A. Fassoulaki,

A. Melemen, C. Staikou [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Belgica*. – 2008. – Vol. 59, № 4. – P. 241–248.

146. Fletcher, D. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study / D. Fletcher, U. M. Stamer, E. Pogatzki-Zahn [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 32, № 10. – P. 725–734.

147. Fletcher, D. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis / D. Fletcher, V. Martinez // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 112, № 6. – P. 991–1004.

148. Flores, J. A. Opiate antinociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors / J. A. Flores, F. E. Banoua, B. Galan-Rodrigues, E. Fernandez-Espejo // *Pain*. – 2004. – Vol. 110, № 1-2. – P. 205–214.

149. Forastiere, A. A. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere, Q. Zhang, R. S. Weber [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 845–852.

150. Fortier, J. Unanticipated admission after ambulatory surgery – a prospective study / J. Fortier, F. Chung, J. Su // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 1998. – Vol. 45, № 7. – P. 612–619. – DOI: 10.1007/BF03012088.

151. Frohnhofen, H. Pain and sleep: A bidirectional relationship / H. Frohnhofen // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. – 2018. – Vol. 51, № 8. – P. 871–874. – DOI: 10.1007/s00391-018-01461-8.

152. Galvão, C. M. A systematic review of the effectiveness of cutaneous warming systems to prevent hypothermia / C. M. Galvão, P. B. Marck, N. O. Sawada, A. M. Clark // *Journal of Clinical Nursing*. – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 627–636.

153. Gan, T. J. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey / T. J. Gan, A. S. Habib, T. E. Miller [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 149–160.

154. Gandhi, A. K. Symptom Burden and Quality of Life in Advanced Head and Neck Cancer Patients: AIIMS Study of 100 Patients / A. K. Gandhi, S. Roy, A. Thakar [et al.] // *Indian Journal of Palliative Care*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 189–193. – DOI: 10.4103/0973-1075.138389.

155. Garibaldi, E. Radiotherapy after partial laryngectomy: an analysis of 36 cases and a proposal to optimize radiotherapy / E. Garibaldi, S. Bresciani, C. Airaldi [et al.] // *Tumori*. – 2009. – Vol. 95, № 2. – P. 198–206.

156. Garmaeva, D. V. Effect of Leu-Enkephalin Analogue on the Myeloid Compartment of the Blood System in Hypothyroid White Rats under Stress Conditions / D. V. Garmaeva // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2022. – Vol. 173, № 1. – P. 1–4. – DOI: 10.1007/s10517-022-05479-2.

157. Georges, C. The effects of surgical trauma on colorectal liver metastasis / C. Georges, T. Lo, B. Alkofer [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 1817–1819. – DOI: 10.1007/s00464-007-9290-0.

158. Gerbershagen, H. J. Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures / H. J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A.J.M. van Wijck [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, № 4. – P. 934–944.
159. Gewandter, J. S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: review and recommendations / J. S. Gewandter, R. Freeman, R. A. Kitt [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, № 8. – P. 859–869.
160. Gholizadeh, P. Role of oral microbiome on oral cancers, a review / P. Gholizadeh, H. Eslami, M. Yousefi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 84. – P. 552–558. – DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.082.
161. Gillis, C. Promoting perioperative metabolic and nutritional care / C. Gillis, F. Carli // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123, № 6. – P. 1455–1472.
162. Gress, K. Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: Analysis of existing cost data / K. Gress, I. Urits, O. Viswanath [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 681–686. – DOI: 10.1016/j.bpa.2020.07.003.
163. Grinevich, V. Oxytocin: pain relief in skin / V. Grinevich, A. Charlet // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 11. – P. 2061–2063.
164. Gupta, G. P. Cancer metastasis: building a framework / G. P. Gupta, J. Massague // *Cell*. – 2006. – Vol. 127, № 4. – P. 679–695. – DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
165. Guzzo, M. Major and minor salivary gland tumors / M. Guzzo, L. D. Locati, F. J. Prott [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 134–148. – DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004.
166. Hausel, J. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients / J. Hausel, J. Nygren, M. Lagerkranser [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2001. – Vol. 93, № 5. – P. 1344–1350.
167. Henriksen, M. G. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery / M. G. Henriksen, I. Hesselov, F. Dela [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 191–199.
168. Hübbers, C. U. HPV and cancer of the oral cavity / C. U. Hübbers, C. U. Akgül // *Virulence*. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 244–248.
169. Hughes, J. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity / J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz [et al.] // *Nature*. – 1975. – Vol. 258, № 5536. – P. 577–580.
170. Hurley, R. On a mission to relieve the global epidemic of untreated pain / R. Hurley // *BMJ*. – 2017. – Vol. 358. – P. j4022. – DOI: 10.1136/bmj.j4022.
171. Hutton, M. Regional Anaesthesia and outcomes / M. Hutton, R. Brull, A. Macfarlane // *BJA Education*. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 52–56.
172. Jarzyna, D. American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Sedation and Respiratory

Depression / D. Jarzyna, C. R. Jungquist, C. Pasero [et al.] // *Pain Management Nursing*. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 118–145.

173. Jelacic, C. Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial / C. Jelacic, L. Bollag, A. Bowdle [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 997–1004.

174. Jones, A. K. Cerebral decrease in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [11C]diprenorphine binding and PET / A. K. Jones, H. Watabe, V. J. Cunningham, T. Jones // *European Journal of Pain*. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 479–485.

175. Julius, D. Molecular mechanisms of nociception / D. Julius, A. I. Basbaum // *Nature*. – 2001. – Vol. 413, № 6852. – P. 203–210.

176. Kaae, J. K. Xerostomia after radiotherapy for oral and oropharyngeal cancer / J. K. Kaae, J. C. Eriksen // *Frontiers in Oncology*. – 2016. – Vol. 6. – P. 111–115.

177. Katakami, H. Involvement of gamma-Aminobutyrate Release Induced by a Met5-Enkephalin Analog in Conscious Rats / H. Katakami, Y. Kato, N. Matsushita [et al.] // *Endocrinology*. – 1981. – Vol. 109, № 4. – P. 1033–1036.

178. Kim, D. H. Smoking May Increase Postoperative Opioids Consumption in Patients Who Underwent Distal Gastrectomy With Gastroduodenostomy for Early Stomach Cancer: A Retrospective Analysis / D. H. Kim, J. Y. Park, M. H. Karm // *The Clinical Journal of Pain*. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 905–911.

179. Komori, A. Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation / A. Komori, J. Yatsunami, M. Suganuma [et al.] // *Cancer Research*. – 1993. – Vol. 53, № 9. – P. 1982–1985.

180. Lahtinen, P. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity / P. Lahtinen, H. Kokki, H. Hynynen // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105, № 4. – P. 794–800.

181. Lalla, R. V. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R. V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, № 10. – P. 1453–1461.

182. Lee, B. Evaluation of preoperative oral carbohydrate administration on insulin resistance in off-pump coronary artery bypass patients: A randomised trial / B. Lee, S. Soh, J. K. Shim [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 34, № 11. – P. 740–747. – DOI: 10.1097/EJA.0000000000000637.

183. Lennon, F. E. The μ -opioid receptor in cancer progression. Is there a direct effect? / F. E. Lennon, J. Moss, P. A. Singleton // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, № 4. – P. 940–945.

184. Lihavainen, K. Contribution of musculoskeletal pain to postural balance in community-dwelling people aged 75 years and older / K. Lihavainen, S. Sipilä, T. Rantanen [et al.] // *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2010. – Vol. 65A, № 9. – P. 990–996.

185. Lishmanov, Yu. B. Ligands for opioid and σ -receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardiosclerosis and stress / Yu. B. Lishmanov // *Life Sciences*. – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 13–17.
186. Ljungqvist, O. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance / O. Ljungqvist, A. Thorell, M. Guntiak [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1994. – Vol. 178, № 4. – P. 329–336.
187. Ljungqvist, O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading / O. Ljungqvist // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 401–409. – DOI: 10.1016/j.bpa.2009.08.004.
188. Ljungqvist, O. Preoperative nutrition – elective surgery in the fed or the overnight fasted state / O. Ljungqvist, A. Nygren, A. Thorell [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 167–171.
189. Lobo, D. N. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group / D. N. Lobo, L. Gianotti, A. Adiamah [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 11. – P. 3211–3227.
190. Lu, S. Overexpression of Smac/DIABLO in Hep-2 cell line: possible role in potentiating the sensitivity of chemotherapeutic drugs / S. Lu, W. Xu, Z. Fan [et al.] // *Tumori*. – 2010. – Vol. 96, № 2. – P. 310–315.
191. Ma, Z. The effect of cannabinoid receptor 2 agonist JWHO15 on the hyperalgesia induced by remifentanyl / Z. Ma, {Go}, W. Zhang, B. Ran // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2012. – Vol. 29, Suppl. 50. – P. 195.
192. Madrid, E. Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults / E. Madrid, G. Urrútia, M. Roqué i Figuls [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 4. – Art. CD009016.
193. Mamoun, N. F. Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial / N. F. Mamoun, P. Lin, N. P. Zimmerman [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 152, № 3. – P. 881–889.
194. Maria, O. M. Radiation-Induced Oral Mucositis / O. M. Maria, N. Eliopoulos, T. Muanza // *Frontiers in Oncology*. – 2017. – Vol. 7. – Art. 89. – DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
195. Marret, E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Marret, O. Kurdi, P. Zufferey, M. R. Tramer // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 1249–1260.
196. McCowen, K. C. Stress-induced hyperglycemia / K. C. McCowen, A. Malhotra, B. R. Bistrian // *Critical Care Clinics*. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 107–124. – DOI: 10.1016/S0749-0704(05)70154-8.
197. Migone, C. Nanoparticles Based on Quaternary Ammonium Chitosan-methyl- β -cyclodextrin Conjugate for the Neuropeptide Dalargin Delivery to the

Central Nervous System: An In Vitro Study / C. Migone, L. Mattii, M. Giannasi [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – Art. 5.

198. Milner, E. A. Accuracy of urinary urea nitrogen for predicting total urinary nitrogen in thermally injured patients / E. A. Milner, W. G. Cioffi, A. D. Mason [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1993. – Vol. 17, № 5. – P. 414–416. – DOI: 10.1177/0148607193017005414.

199. Morgan, M. M. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord rostral ventromedial medulla / M. M. Morgan, M. M. Heinricher, H. L. Fields // *Neuroscience*. – 1992. – Vol. 47, № 4. – P. 863–871.

200. Murthy, S. M. The influence of surgical trauma on experimental metastasis / S. M. Murthy, R. A. Goldschmidt, L. N. Rao [et al.] // *Cancer*. – 1989. – Vol. 64, № 10. – P. 2035–2044.

201. National Cancer Institute: [сайт]. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html> (дата обращения: 02.02.2026).

202. Neal, J. M. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine / J. M. Neal, C. M. Bernards, A. Hadzic [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 404–415.

203. Noblett, S. E. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial / S. E. Noblett, D. S. Watson, H. Huong [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2006. – Vol. 8, № 7. – P. 563–569.

204. Noordzij, P. G. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery / P. G. Noordzij, E. Boersma, F. Schreiner [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 156, № 1. – P. 137–142. – DOI: 10.1530/eje.1.0232.

205. Nugent, B. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy / B. Nugent, S. Lewis, J. M. O'Sullivan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Vol. 2013, № 9. – Art. CD007904.

206. Nygren, J. Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration / J. Nygren, A. Thorell, H. Jacobsson [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1995. – Vol. 222, № 6. – P. 728–734.

207. Nygren, J. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance / J. Nygren, M. Soop, A. Thorell [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 1999. – Vol. 18, № 2. – P. 117–120.

208. O'Neill, J. P. Self-Assessment in Head and Neck Surgery and Oncology / J. P. O'Neill, J. P. Shah. – Elsevier Saunders, 2014. – 350 p.

209. Oderda, G. M. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients / G. M. Oderda, T. J. Gan, B. H. Johnson, S. B. Robinson // *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 62–70.

210. Omoigui, S. The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3--a unifying law of pain / S. Omoigui // *Medical Hypotheses*. – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 70–82. – DOI: 10.1016/j.mehy.2006.11.028.

211. Pamenter, M. E. δ -Opioid receptor antagonism induces NMDA receptor-dependent excitotoxicity in anoxic turtle cortex / M. E. Pamenter, L. T. Buck // *The Journal of Experimental Biology*. – 2008. – Vol. 211, № 21. – P. 3512–3517.

212. Pezzuto, F. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies / F. Pezzuto, L. Buonaguro, F. Caponigro [et al.] // *Oncology*. – 2015. – Vol. 89, № 3. – P. 125–136. – DOI: 10.1159/000381717.

213. Pfister, D. G. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / D. G. Pfister, S. Spencer, D. Adelstein [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 873–898. – DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031.

214. Plotnikov, Y. Nephroprotective effect of GSK-3 β inhibition by lithium ions and β -opioid receptor agonist dalargin on gentamicin-induced nephrotoxicity / Y. Plotnikov, V. A. Babenko, I. B. Pevzner [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2013. – Vol. 200, № 3. – P. 303–306.

215. Polverini, P. J. A History of innovations in the diagnosis and treatment of oral and head and neck cancer / P. J. Polverini, M. W. Lingen // *Journal of Dental Research*. – 2019. – Vol. 98, № 5. – P. 489–497. – DOI: 10.1177/0022034519833645.

216. Qazi, M. S. Ibuprofen—a safe analgesic during cardiac surgery recovery? A randomized controlled trial / M. S. Qazi, E. J. Sindby, M. A. Norgaard // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 141–148.

217. Raja, S. N. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S. N. Raja, D. B. Carr, M. Cohen [et al.] // *Pain*. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976–1982.

218. Ramos, M. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery / M. Ramos, Z. Khalpey, S. Lipsitz [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2008. – Vol. 248, № 4. – P. 585–591. – DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818990d1.

219. Rawal, N. Current issues in postoperative pain management / N. Rawal // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 160–171.

220. Roberts, G. W. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner / G. W. Roberts, T. B. Bekker, H. P. Carlsen [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2005. – Vol. 101, № 5. – P. 1343–1348.

221. Saibil, S. Incidence of taxane-induced pain and distress in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a retrospective, outcomes-

based survey / S. Saibil, B. Fitzgerald, O. C. Freedman [et al.] // *Current Oncology*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 42–47.

222. Salz, T. Trends in opioid use among older survivors of colorectal, lung, and breast cancers / T. Salz, J. A. Lavery, A. N. Lipitz-Snyderman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 12. – P. 1001–1011.

223. Sasada, T. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression / T. Sasada, M. Kimura, Y. Yoshida [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, № 5. – P. 1089–1099. – DOI: 10.1002/cncr.11618.

224. Sasseron, A. B. Does the pain disturb the respiratory function after open heart surgery? / A. B. Sasseron, L. C. Figueiredo, K. Trova [et al.] // *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 490–496.

225. Sato, H. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery / H. Sato, G. Carvalho, T. Sato [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, № 9. – P. 4338–4344. – DOI: 10.1210/jc.2010-0135.

226. Sazonova, E. N. Role of Amino Acid Arginine and Nitric Oxide in Mechanisms of Cytoprotective Effect of Non-Opiate Leu-Enkephalin Analogue In Vitro / E. N. Sazonova, O. A. Lebedko, O. G. Pinaeva [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 172, № 2. – P. 270–275. – DOI: 10.1007/s10517-021-05374-2.

227. Schuetz, P. Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital / P. Schuetz, D. Seres, D. N. Lobo [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10314. – P. 1927–1938.

228. Shalapour, S. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil / S. Shalapour, M. Karin // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125, № 9. – P. 3347–3355. – DOI: 10.1172/JCI80007.

229. Shavit, Y. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study / Y. Shavit, S. Ben-Eliyahu, A. Zeidel, B. Beilin // *Neuroimmunomodulation*. – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 255–260. – DOI: 10.1159/000078444.

230. Sheinfeld, Gorin S. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer / S. Sheinfeld Gorin, P. Krebs, H. Badr [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 5. – P. 539–547.

231. Sizemore, D. C. Postoperative Nausea / D. C. Sizemore, A. Singh, A. Dua [et al.] // *StatPearls [Электронный ресурс]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. 249.

232. Smagin, V. G. Opiate receptors ligands / V. G. Smagin, V. A. Vinogradov, S. A. Bulgakov. – M. : Science, 1983. – 270 p.

233. Son, K. H. Preoperative Oral Carbohydrate Loading in Pancreaticoduodenectomy / K. H. Son, S. Y. Kim, Y. A. Cho [et al.] // *Clinical Nutrition Research*. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 213–218.

234. Steyaert, A. Acute and chronic neuropathic pain after surgery: still a lot to learn / A. Steyaert, P. Lavand'homme // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 34, № 10. – P. 650–651.
235. Stone, A. B. The US Opioid Crisis: A Role for Enhanced Recovery After Surgery / A. B. Stone, E. C. Wick, C. L. Wu // *Anesthesia & Analgesia*. – 2017. – Vol. 125, № 5. – P. 1803–1805.
236. Sultana, A. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery / A. Sultana, D. Torres, R. Schumann // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 547–560. – DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.002.
237. Tachyla, S. A. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction / S. A. Tachyla, A. V. Marochkov, A. L. Lipnitski [et al.] // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 70, № 3. – P. 305–310. – DOI: 10.4097/kjae.2017.70.3.305.
238. Terenius, L. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids / L. Terenius, A. Wahlström // *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. – 1974. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 55–57.
239. Treede, R. D. A classification of chronic pain for ICD-11 / R. D. Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156, № 6. – P. 1003–1007.
240. Treede, R. D. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes / R. D. Treede, T. S. Jensen, J. N. Campbell [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70, № 18. – P. 1630–1635.
241. van der Bij G. J. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer / G. J. van der Bij, S. J. Oosterling, R. H. Beelen [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 249, № 5. – P. 727–734. – DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a3ddbd.
242. Vetter, T. R. An analysis of methodologies that can be used to validate if a perioperative surgical home improves the patient-centeredness, evidence-based practice, quality, safety, and value of patient care / T. R. Vetter, N. V. Ivankova, L. A. Goeddel [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 516–539.
243. Vinogradov, V. A. Pharmacology of new anti-ulcerative peptide dalargin / V. A. Vinogradov, V. M. Polonsky // *Neuropeptides: their role in physiology and pathology : abstracts*. – Tomsk, 1985. – P. 164.
244. Wanderer, J. P. Molecular Targets for Pain Management // *Anesthesia and Analgesia*. – 2017. – Vol. 125, № 5. – P. 1427.
245. Wang, S. A review on curability of cancers: more efforts for novel therapeutic options are needed / S. Wang, Y. Liu, Y. Feng [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – Art. 1782. – DOI: 10.3390/cancers11111782.

246. World Cancer Research Fund International: [сайт]. – URL: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data> (дата обращения: 02.02.2026).

247. Xu, G. Y. Activation of silent mechanoreceptive cat C and A δ sensory neurons and their substance P expression following peripheral inflammation / G. Y. Xu, M. L. Huang, Z. Q. Zhao // *The Journal of Physiology*. – 2000. – Vol. 528, № 3. – P. 339–348.

248. Zaccagnino, M. P. The Perioperative Surgical Home: A New Role for the Acute Pain Service / M. P. Zaccagnino, A. M. Bader, C. N. Sang, D. J. Carr // *Anesthesia & Analgesia*. – 2017. – Vol. 125, № 4. – P. 1394–1402.

249. Zimmermann, K. S(+)-flurbiprofen but not 5-HT₁ agonists suppress basal and stimulated CGRP and PGE₂ release from isolated rat dura mater / K. Zimmermann, P.W. Reeh, B. Aeverbeck // *Pain*. – 2003. – Vol. 103, № 3. – P. 313.