

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

1.3. Otorhinolaryngology, 3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.1.6. Oncology, radiation therapy /

3.1.3. Оториноларингология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

## Analysis of early postoperative complications in patients with malignant oropharyngeal tumors treated with enkephalins

D.N. Vasiliev, D.E. Kulbakin, E.L. Choyazonov, S.V. Avdeev, D.Y. Azovskaya, A.A. Lee

Cancer Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Contacts: Danil Nikolaevich Vasiliev – e-mail: anest.dara@gmail.com

## Послеоперационные осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области при использовании энкефалинов

Д.Н. Васильев, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, С.В. Авдеев, Д.Ю. Азовская, А.А. Ли

НИИ, филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Контакты: Данил Николаевич Васильев – e-mail: anest.dara@gmail.com

## 口咽部恶性肿瘤患者术后早期并发症分析：含脑啡肽类药物应用的影响

D.N. Vasiliev, D.E. Kulbakin, E.L. Choyazonov, S.V. Avdeev, D.Y. Azovskaya, A.A. Lee

俄罗斯科学院托木斯克国立医学研究中心联邦国家预算科研机构托木斯克国家研究医学中心肿瘤研究所分所, 托木斯克, 俄罗斯

联系人: Данил Николаевич Васильев – e-mail: anest.dara@gmail.com

The surgical stage of treatment of patients with oropharyngeal cancers plays a leading role in the treatment and increases overall survival. However, surgical interventions are associated with high risks of postoperative complications, which can complicate the rehabilitation period and affect the overall outcome of treatment. Therefore, most studies are currently focused on optimizing the treatment strategy to reduce the incidence of postoperative complications. One of the possible options for perioperative management includes the use of a preoperative carbohydrate load and dalargin.

The purpose of the study was to evaluate the role of anesthesia with the inclusion of dalargin in decreasing early postoperative morbidity in patients with oropharyngeal cancer.

**Material and methods.** We analyzed the immediate outcomes of surgical treatment of 60 patients with malignant tumors of the oropharyngeal region, which were divided into 2 groups. The groups were comparable in terms of tumor stage and the extent of surgical treatment. In the main group (30 patients), a preoperative carbohydrate load was used, and during anesthesia, dalargin was administered at a dosage of 45–55 mcg/kg/h with inhalation of Sevoflurane from 1 MAC. Endotracheal multicomponent anesthesia was performed in the control group. We used the Clavien-Dindo Classification of Complications, assessed the opioid consumption, the intensity of pain, the frequency of nausea and vomiting to objectively assess the postoperative results.

**Results.** A lower incidence of early postoperative complications was observed in the main group – in 9 (15%) patients compared with the control group – 13 (21.7%) patients. The intensity of pain after surgery was less pronounced in the main group using carbohydrate loading and dalargin ( $p < 0.05$ ). There were also significant differences in the perioperative opioid consumption ( $p < 0.05$ ). The method used to manage patients in the main group allowed for a decrease in the incidence of postoperative nausea and vomiting ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The use of stress protection methods with the inclusion of enkephalin dalargin and a preliminary carbohydrate load has a significant impact on the risk of postoperative complications after oropharyngeal surgery, increasing the effectiveness of therapeutic measures.

**Keywords:** dalargin, anesthesia, surgery, cancer, oropharyngeal region, complications, stress protection

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Funding.** This work was carried out within the framework of the TUSUR Development Program for 2025–2036 of the Strategic Academic Leadership Program «Priority 2030».

**For citation:** Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyazonov E.L., Avdeev S.V., Azovskaya D.Y., Lee A.A. Analysis of early postoperative complications in patients with malignant oropharyngeal tumors treated with enkephalins. Head and neck. Head and Neck. Russian Journal. 2025;13(4):18–26

**Doi:** 10.25792/HN.2025.13.4.18-26

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Хирургический этап имеет ведущее значение в комбинированном лечении пациентов с онкологическими заболеваниями орофарингеальной области. Однако оперативное вмешательство у больных данной категории сопряжено с высокими рисками развития послеоперационных осложнений, которые могут отягощать реабилитационный период и влиять на исход лечения в целом. Поэтому в настоящее время большинство исследований направлено на оптимизацию стратегии лечения онкологических больных с целью снижения частоты развития послеоперационных осложнений. Одним из подобных вариантов является совершенствование периоперационного ведения с использованием предварительной углеводной нагрузки и даларгина. **Цель исследования:** оценить роль анестезиологического обеспечения с включением даларгина в снижении ранних послеоперационных осложнений у больных орофарингеальным раком.

**Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных результатов хирургического лечения 60 больных злокачественными опухолями орофарингеальной области, которые были разделены на 2 группы. Больные в группах были сопоставимы по стадии опухолевого процесса, объему хирургического лечения. В основной группе (30 человек) использовалась предоперационная углеводная нагрузка, а во время анестезиологического пособия вводился даларгин в дозировке 45–55 мкг/кг/ч с ингаляцией Севофлурана с 1 МАК. В контрольной группе проводилась эндотрахеальная многокомпонентная анестезия. С целью объективной оценки послеоперационных результатов использовали классификация осложнений по Clavien-Dindo, учитывали количество использованных опиоидов, интенсивность боли, частоту развития тошноты и рвоты.

**Результаты.** Отмечена меньшая частота развития ранних послеоперационных осложнений в основной группе – у 9 (15%) пациентов, в контрольной группе – у 13 (21,7%). Установлено, что при использовании углеводной нагрузки и даларгина интенсивность болевого синдрома после операции была менее выражена в основной группе ( $p < 0,05$ ). Значимые различия имелись и в количестве использованных опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде ( $p < 0,05$ ). Использованная методика ведения пациентов основной группы привела к снижению частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование методов стресс-протекции с включением в них энкефалина даларгина и предварительной углеводной нагрузки оказывает значимое влияние на вероятность развития ранних послеоперационных осложнений при операциях на орофарингеальной области, повышая эффективность лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** даларгин, анестезия, хирургия, рак, орофарингеальная область, осложнения, стресс-протекция

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Данная работа выполнялась в рамках Программы развития ТУСУР на 2025–2036 гг. Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

**Для цитирования:** Васильев Д.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Авдеев С.В., Азовская Д.Ю., Ли А.А. Послеоперационные осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области при использовании энкефалинов. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(4):18–26

**Doi:** 10.25792/HN.2025.13.4.18-26

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

本研究的目的是评估在麻醉方案中加入达拉金对减少口咽癌患者术后早期并发症的作用。

**材料与方法:** 对60例口咽部恶性肿瘤患者的手术近期疗效进行分析, 并将其分为两组。两组患者在肿瘤分期及手术范围方面具有可比性。主组(30例)采用术前碳水化合物负荷方案, 并在麻醉过程中给予达拉金, 剂量为45–55  $\mu\text{g/kg/min}$ , 同时吸入1 MAC七氟醚。对照组实施的是气管插管多组分全身麻醉。为客观评价术后结果, 采用Clavien–Dindo术后并发症分级, 同时记录阿片类药物使用量、疼痛强度以及恶心、呕吐发生率等指标。

**结果:** 主组的并发症发生率较低, 为9例(15%); 对照组为13例(21.7%)。研究发现, 在采用碳水化合物负荷和达拉金的情况下, 主组术后疼痛综合征的强度明显较低( $p < 0.05$ )。围手术期阿片类镇痛药使用量亦存在显著差异( $p < 0.05$ )。该围手术期管理方案还降低了主组患者术后恶心和呕吐的发生率( $p < 0.05$ )。

**结论:** 采用包含脑啡肽类药物达拉金以及术前碳水化合物负荷的应激保护策略, 可显著影响口咽部手术患者术后并发症的发生概率, 从而提高治疗措施的整体有效性。

**关键词:** 达拉金, 麻醉, 外科手术, 癌症, 口咽部, 并发症, 应激保护

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

经费支持: 本研究在“2030优先”战略学术领导力计划框架下, 依据2025—2036年图西国立控制系统与无线电电子大学 (TUSUR) 发展计划实施。

引用格式: **Vasiliev D.N., Kulbakin D.E., Choyzonov E.L., Avdeev S.V., Azovskaya D.Y., Lee A.A. Analysis of early postoperative complications in patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region using enkephalins. Head and neck. Head and Neck. Russian Journal. 2025;13(4):18–26**

**Doi: 10.25792/HN.2025.13.4.18-26**

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

## Введение

Ввиду роста заболеваемости орофарингеальным раком за последние десятилетие на территории РФ [1] и, мира в целом [2], вопросы лечения данных данной нозологии приобретает особую актуальность в системе здравоохранения [3–5].

Лечение опухолей данной локализации часто требует выполнения сложных хирургических этапов, которые в большинстве случаев носят травматичный характер, что в конечном счете вызывает значительный стресс для организма. Помимо основной цели радикального удаления новообразования, первоочередное значение имеет оптимизация периоперационного ведения пациентов для снижения стресс-ответа и минимизации осложнений, которые могут проявляться в виде аррозивного кровотечения, нарушения кровоснабжения используемых реконструктивных лоскутов, системной воспалительной реакции, нарушения функций дыхания и глотания [6, 7].

Также сам онкологический процесс в силу свойственных ему метаболических нарушений в организме сопровождается выраженными нарушениями иммунологической и нейроэндокринной систем организма, что в итоге может снизить эффективность хирургического лечения. При рассмотрении риска осложнений после оперативных вмешательств по поводу орофарингеального рака стоит отметить значимость следующих факторов: обширность, травматичность, продолжительность оперативного [8] и анестезиологического пособий, возрастные характеристики больных, а также выраженность сопутствующих заболеваний. По данным современной литературы, хирургическое лечение у пациентов с опухолями головы и шеи сопровождается высокой вероятностью возникновения разного рода осложнений, особенно инфекционного характера, частота которых составляет 30–60% [9, 10].

Несмотря на проводимое комбинированное лечение опухолей орофарингеальной области, частота рецидивов остается достаточно высокой, и составляет 25–50% случаев [11, 12]. Одним из факторов развития столь высокой частоты рецидивирования может быть и стрессовая реакция организма на хирургическую травму, при которой неизбежно происходит активация адренергических рецепторов катехоламинами [13, 14] и выброс провоспалительных факторов, приводящих к ангиогенезу [15, 17].

Часто применение наиболее эффективных методов хирургического лечения ограничено общим состоянием пациента и ожидаемыми функциональными результатами. Поэтому для достижения необходимого результата помимо техники оперативного вмешательства требуется соответствующее анестезиологическое обеспечение.

Учитывая эту информацию, а также значимость компонентов анестезии в регулировании различных звеньев иммунитета, возможности воздействия на уровень катаболизма и в целом

стресс-реакции [18], становится актуальным необходимость совершенствования современных методов и подходов к периоперационному ведению пациентов с орофарингеальным раком [19]. Для решения подобной задачи является перспективным исследование по изучению роли предоперационной углеводной нагрузки и периоперационного введения даларгина, аналога лейцин-энкефалина, зарекомендовавшего себя как препарат с выраженным антистрессовым [20], антиишемическим [21], иммуномодулирующим [22] и органопротективными [23] свойствами.

**Цель исследования.** Оценить влияние периоперационного использования органопротективной схемы с включением даларгина на частоту ранних послеоперационных осложнений при выполнении хирургического лечения у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) орофарингеальной области.

## Материал и методы

Представленная работа является одноцентровым проспективным исследованием. Группы больных формировали методом «случай-контроль». Исследование проводилось с разрешением локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №2 от 18.01.2023).

В исследование были включены 60 пациентов (табл. 1), находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составлял 60,0±8,0 лет (от 40 до 75 лет). В качестве сопутствующей патологии в обеих группах преобладали хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, холецистит, язвенная болезнь желудка) – 42 (70%). Также имелись заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий) у 53 (88,3%) пациентов. Хронические легочные заболевания (хронический бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз) отмечены у 5 больных (8,3%). Все пациенты были разделены на 2 клинические группы (основная и клиническая), по 30 человек в каждой.

Все больные были прооперированы по поводу ЗНО орофарингеальной области с гистологически верифицированным диагнозом (табл. 2). Все оперативные вмешательства выполнялись одной бригадой хирургов, все анестезии проведены одним анестезиологом.

Оперативное вмешательство обеих групп проводилось под эндотрахеальной многокомпонентной анестезией с ингаляционным анестетиком Севофлуран в дозе 2,0–2,5 об% (МАК 1,0) и внутривенным болюсным введением фентанила 2–8 мкг/кг в моменты наибольшего стрессорного ответа. Исключение составляла основная группа, где в предоперационную подготовку за 10–12 часов до оперативного вмешательства пациенты

**Таблица 1. Характеристика пациентов в сравниваемых группах**  
**Table 1. Characteristics of patients in the compared groups**

Параметры <i>Parameters</i>		Основная группа, n (%) <i>Main group, n (%)</i>	Контрольная группа, n (%) <i>Control group, n (%)</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	40–60	16 (53,3)	15 (50)
	>60	14 (46,7)	15 (50)
Пол <i>Gender</i>	Мужской <i>Male</i>	13 (43,3)	16 (53,3)
	Женский <i>Female</i>	17 (56,7)	14 (46,7)
ASA	II	25 (83,3)	27 (90)
	III	5 (16,7)	3 (10)

Примечание. ASA – American Society of Anesthesiologists.

Note. ASA – American Society of Anesthesiologists.

получали 400 мл углеводного напитка (Провайд Экстра напиток, «Фрезениус Каби»), а за 2–3 часа до операции – еще 200 мл. Также в основной группе после установки периферического венозного катетера начинали внутривенную инфузию даларгина в дозировке 45–55 мкг/кг/ч (продолжалась до окончания оперативного вмешательства). По окончании оперативного вмешательства в основной группе вводили 1 мг даларгина внутримышечно однократно. Данная схема периоперационного ведения пациентов была разработана авторами статьи.

Выбор дозировки энекефалина основан на фармакологических характеристиках даларгина (достижении необходимого результата в широком диапазоне доз при одновременной модуляции по типу доза-эффект, наличие эффекта насыщения). Необходимость пролонгированной инфузии обусловлена коротким периодом полувыведения (около 2 минут) с целью поддержания стабильной терапевтической концентрации [24].

Скорость 45–55 мкг/кг/час была эмпирически установлена как обеспечивающая постоянный плазменный уровень, достаточный для реализации фармакологических эффектов [25]. Диапазон 45–55 мкг/кг/час был выбран как «терапевтическое окно», в котором достигается максимальная клиническая эффективность при минимальном риске побочных эффектов. Более низкие дозы (менее 40–45 мкг/кг/час) часто оказываются недостаточно эффективными для контроля стресс-ответа, а превышение 55 мкг/кг/час не приводит к усилению анальгезии, но может увеличивать риск брадикардии и гипотензии [26].

Для оценки эффективности влияния предложенной схемы ведения пациентов на течение послеоперационного периода в обеих группах учитывали наличие и выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) [27], количество использованных опиоидных анальгетиков во время и после операции, наличие тошноты и рвоты, частоту развития и

**Таблица 2. Распределение сравниваемых групп в зависимости от стадии и объема оперативного вмешательства**  
**Table 2. Distribution of the stage and extent of surgical intervention in the compared groups**

Параметры <i>Parameters</i>		Основная группа, n (%) <i>Main group, n (%)</i>	Контрольная группа, n (%) <i>Control group, n (%)</i>
Стадия процесса <i>Disease stage</i>	I	4 (13,3)	7 (23,3)
	II	15 (50)	9 (30)
	III	9 (30)	11 (36,7)
	IV	2 (6,7)	3 (10)
Локализация опухоли <i>Tumor location</i>	Ротоглотка <i>Oropharynx</i>	9 (30)	7 (23,3)
	Дно полости рта <i>Floor of the mouth</i>	7 (23,3)	4 (13,3)
	Нижняя челюсть <i>Mandible</i>	3 (10)	4 (13,3%)
	Язык <i>Tongue</i>	9 (30)	11 (36,7)
	Слизистая оболочка щеки <i>Buccal mucosa</i>	2 (6,7)	4 (13,3)
Объем операции <i>Surgical intervention</i>	Комбинированная резекция ротоглотки <i>Combined resection of the oropharynx</i>	7 (23,3)	6 (20)
	Комбинированная резекция языка, дна полости рта, нижней челюсти <i>Combined resection of the tongue, floor of the mouth, and mandible</i>	8 (26,7)	9 (30)
	Резекция нижней челюсти <i>Resection of the mandible</i>	6 (20)	5 (16,7)
	Комбинированная резекция верхней и нижней челюсти <i>Combined resection of the maxilla and mandible</i>	0 (0)	1 (3,3)
	Резекция языка <i>Resection of the tongue</i>	7 (23,3)	5 (16,7)
	Резекция кожи щечной области <i>Resection of the buccal skin</i>	2 (6,7)	4 (13,3)

**Таблица 3. Число и характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo**  
**Table 3. Number and type of postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification**

Осложнения <i>Complications</i>	Основная группа, n (%) <i>Main group, n (%)</i>	Контрольная группа, n (%) <i>Control group, n (%)</i>	Всего, n (%) <i>Total, n (%)</i>
Число пациентов с осложнениями <i>Number of patients with complications</i>	9 (30)	13 (59,1)	22 (0)
Число осложнений <i>Number of complications</i>	19 (30)*	44 (70)	63 (100)
Clavien-Dindo I	13 (20,6)	17 (27)	30 (47,6)
Рвота <i>Vomiting</i>	1 (1,6)	3 (4,8)	4 (6,4)
Гипертермия <i>Hyperthermia</i>	6 (9,5)	8 (12,7)	14 (22,2)
Несостоятельность анастомоза на шее, не потребовавшая оперативного лечения <i>Anastomotic leak in the neck, not requiring surgical treatment</i>	6 (9,5%)	6 (9,5)	12 (19,1)
Clavien-Dindo-II	2 (3,2)*	12 (19,1)	14 (22,2)
Анемия <i>Anemia</i>	1 (1,6)	4 (6,4)	5 (7,9)
Пневмония <i>Pneumonia</i>	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Воспаление послеоперационной раны <i>Postoperative wound inflammation</i>	1 (1,6)*	6 (9,5)	7 (11,1)
Пароксизмальные нарушения ритма <i>Paroxysmal arrhythmias</i>	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Clavien-Dindo IIIa	1 (1,6)	1 (1,6)	2 (3,2)
Гематома <i>Hematoma</i>	1 (1,6)	1 (1,6)	2 (3,2)
Clavien-Dindo IIIb	3 (4,8)*	10 (15,9)	13 (20,6)
Кровотечение <i>Bleeding</i>	1 (1,6)	5 (7,9)	6 (9,5)
Частичный некроз лоскута <i>Partial necrosis of the flap</i>	2 (3,2)	5 (7,9)	7 (11,1)
Clavien-Dindo IVa	0 (0)*	4 (6,4)	4 (6,4)
Нестабильность гемодинамики <i>Hemodynamic instability</i>	0 (0)	2 (3,2)	2 (3,2)
ОНМК <i>Stroke</i>	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Клиническая смерть <i>Clinical death</i>	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Clavien-Dindo V (летальный исход) <i>Clavien-Dindo V (death)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  между группами.

Note. \* –  $p < 0,05$  between the groups.

характер ранних послеоперационных осложнений, классифицируя их по шкале хирургических осложнений Clavien-Dindo [28].

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel, «Statistica 10.0». Данные были представлены как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность различий в зависимости от распределения оценивали с применением параметрических и непараметрических тестов: t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовали тест  $\chi^2$ -критерий,  $\chi^2$ -критерий с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Значение  $p < 0,05$  для всех тестов считали статистически значимыми.

## Результаты

Произведенная оценка ранних послеоперационных осложнений (табл. 3) показала, что общее число пациентов с ослож-

нениями при использовании углеводной нагрузки и далагрина составило 9 (40,9%), в то время как в контрольной группе осложнения были зарегистрированы у 13 (59,1%) пациентов. В основной группе число осложнений было статистически значимо ниже, чем в контрольной с использованием стандартной методики эндотрахеального многокомпонентного наркоза.

В обеих группах преобладали осложнения Clavien-Dindo I, характеризующиеся самой легкой степенью тяжести и возможностью купирования консервативными методами. Существенные отличия коснулись классов осложнений II и IIIb. Эти неблагоприятные течения послеоперационного периода чаще встречались в контрольной группе.

Длительность операций в обеих группах исследования была одинакова (табл. 4). Однако количество использованного фентанила в перерасчете на время оперативного вмешательства имело значимые различия. Так, в группе с применением углеводной



**Таблица 4. Продолжительность операции и расход фентанила**  
**Table 4. Duration of surgery and fentanyl consumption**

Параметры <i>Parameters</i>	Основная группа <i>Main group</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>
Продолжительность операции, мин. <i>Duration of operation, min</i>	265±105	250±89
Расход фентанила, мкг/кг/час <i>Fentanyl consumption, mcg/kg/hour</i>	1,4±0,6*	2±0,9

Примечание. \* –  $p < 0,05$  между группами.

Note. \* –  $p < 0,05$  between the groups.

нагрузки и далагина, количество опиоидного анальгетика было ниже.

При оценке выраженности болевого синдрома по ВАШ было выявлено, что на дооперационном этапе различий между группами не наблюдалось. Статистически значимые отличия произошли после пробуждения (основная группа  $9,6 \pm 8,1$ , контрольная группа  $22 \pm 14$ ), через 1 час после пробуждения (основная группа  $13,2 \pm 4$ , контрольная группа  $38,5 \pm 14$ ), а также через 12 часов (основная группа  $17 \pm 11$ , контрольная группа  $24,5 \pm 12$ ).

Соответственно, значимые изменения коснулись и использования опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде. В группе контроля приходилось чаще использовать трамадол и промедол в качестве основных анальгетиков для купирования болевого синдрома: в среднем требовалось 33 мг трамадола и 12 мг промедола на период нахождения в отделении анестезиологии-реанимации, тогда как в основной группе – 17 мг трамадола и 2 мг промедола в сутки.

Благодаря данным фактам, в основной группе снизилась частота развития послеоперационной тошноты и рвоты. Через 2 часа после окончания оперативного вмешательства симптомы тошноты испытывали 15 (25%) пациентов основной группы и 7 (11,7%) пациентов контрольной, однако тошнота, сопровождающаяся рвотными позывами, была зарегистрирована всего лишь у 1 (1,7%) пациента основной и у 13 (21,7%) пациентов контрольной группы. В течение суток рвота развилась в основной группе у 1 (1,7%) пациента, а в контрольной – у 3 (5%) больных.

## Обсуждение

Существенную роль в развитии осложнений играет иммунная система. Нарушения, возникающие в ней, происходят как при воздействии самой опухоли на организм пациента, так и специальных видов лечения, из которых ведущее значение имеет хирургическое. Хирургический стресс – сложная физиологическая реакция на хирургическую травму, связанная с целым спектром негативных изменений гомеостаза, включая нарушение иммунной функции, развитие белково-энергетической недостаточности, повышенный риск инфицирования на фоне локального или системного воспаления. Выполнение расширенных хирургических вмешательств на орофарингеальной области у сопряжено с высокой частотой послеоперационных осложнений в силу анатомической и функциональной особенностей, постоянным контактом со слюной, отсутствием возможности поддержания стерильной среды в полости рта и ротоглотки. Также следует учитывать неблагоприятные исходные данные у онкологических больных, связанные с общим истощением и интоксикацией, а также предшествующим химиолучевым лечением. Таким образом, ставится актуальная задача оптимизации периоперационного периода с целью снижения факторов риска развития после-

операционных осложнений за счет улучшения показателей иммунной системой.

Одним из решений поставленной задачи может быть интенсификация предоперационной нутритивной поддержки. В проводимом исследовании в лечении основной группы пациентов была использована хорошо зарекомендовавшая себя практика предварительной углеводной нагрузки. Смягчая катаболические эффекты стресса, вызванного хирургическим вмешательством, она направлена на сохранение мышечной массы тела, укрепление иммунной функции и ускорение послеоперационного восстановления [29].

С другой стороны, включение в анестезиологическое пособие далагина способствовало улучшению течения периоперационного периода за счет снижения выраженности травматического стресса посредством модуляции нейроэндокринной реакции. Кроме того, далагин обладает иммуномодулирующими свойствами, которые могут способствовать уменьшению частоты послеоперационных местных инфекционных осложнений и стимулировать репаративные процессы в ране. Его действие, как известно, связано с воздействием на  $\delta$ -опиодные рецепторы, которые при активации агонистами в т.ч. способны значительно увеличивать жизнеспособность аутоотрансплантата при переносе в область реконструкции [30].

Так, в ходе работы было выявлено, что разработанный вариант анестезиологического обеспечения больных ЗНО орофарингеальной области позволил восстановить иммунный статус, предотвращая хирургический стресс-ответ, что в конечном итоге позволило снизить число осложнений в основной группе до 40,9% (в контрольной группе – до 59,1%). Причем у пациентов контрольной группы на фоне воспалительного процесса чаще происходили сочетанные осложнения, такие как частичный некроз лоскута и кровотечение. Снижение частоты некрозов лоскута в основной группе можно связать с антигипоксическим эффектом далагина [21] и его опосредованным влиянием на систему коагуляции.

Также следует отметить значительно меньшее количество использованных опиоидных анальгетиков как в операционном, так и в раннем послеоперационном периодах в основной группе, что рассматривается исключительно с положительной стороны ввиду упомянутого ранее иммуносупрессивного эффекта данных препаратов.

По данным исследования 2003 г., послеоперационный болевой синдром был зарегистрирован у 60% пациентов больных ЗНО орофарингеальной области [31]. Появление боли и увеличение ее интенсивности значительно снижает качество жизни и способность к быстрому восстановлению пациентов злокачественными опухолями орофарингеальной области в послеоперационном периоде [32, 33]. На основании данных шкалы ВАШ [34] было убедительно доказано снижение интенсивности боли в послеоперационном периоде у пациентов основной группы,

что, по данным литературы, связано с более низким выделением провоспалительных факторов [35, 36].

С положительной стороны характеризуется снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты, ввиду того, что эти состояния могут привести к развитию ряда осложнений: расхождению швов или кровотечению в месте операции, формированию гематом, вероятности развития аспирации и удушья, нарушению водно-электролитного баланса [37]. Вследствие профилактики тошноты и рвоты, при использовании разработанной методики периоперационного ведения, отмечается лучшее общесоматическое состояние пациентов в раннем послеоперационном периоде и ускорении их реабилитации [38].

Результаты, полученные в ходе проведения работы, способствуют постоянному поиску методик периоперационного ведения пациентов, которые оптимизируют лечение онкологических пациентов, снижая ранние и поздние послеоперационные осложнения, ускоряя реабилитацию.

## Заключение

Сочетание предварительной углеводной нагрузки и введения даларгина в периоперационном периоде представляет собой убедительный синергетический эффект в плане снижения частоты ранних послеоперационных осложнений, что способствует улучшению результатов лечения больных ЗНО полости рта и ротоглотки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М., 2022. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. M., 2022. (In Russ.)].
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–49. Doi: 10.3322/caac.21660.
3. Vigneswaran N., Williams M.D. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2014;26(2):123–41. Doi: 10.1016/j.coms.2014.01.001.
4. Sarode G., Maniyar N., Sarode S.C., et al. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis. Mon.* 2020;66(12):100988. Doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988.
5. Jacobson J.J., Epstein J.B., Eichmiller F.C., et al. The cost burden of oral, oral pharyngeal, and salivary gland cancers in three groups: commercial insurance, Medicare, and Medicaid. *Head Neck Oncol.* 2012;4(15). Doi: 10.1186/1758-3284-4-15.
6. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. и др. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(1):53–61. [Kulbakin D.E., Choyunzov E.L., Mukhamedov M.R., et al. Reconstructive surgery complications in head and neck cancer patients. *Siber. J. Oncol.* 2021;20(1):53–61 (In Russ.)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-53-61.
7. Chang E.I., Yu P., Skoracki R.J., et al. Comprehensive analysis of functional outcomes and survival after microvascular reconstruction of glossectomy defects. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22(9):3061–9. Doi: 10.1245/s10434-015-4386-6.
8. Wong A.K., Joanna Nguyen T., Peric M., et al. Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. *Microsurgery.* 2015;35(1):6–12. Doi: 10.1002/micr.22223.
9. Santoro L., Tagliabue M., Massaro M.A., et al. Algorithm to predict postoperative complications in oropharyngeal and oral cavity carcinoma. *Head Neck.* 2015;37(4):548–56. Doi: 10.1002/hed.23637.
10. Suh J.D., Sercarz J.A., Abemayor E., et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130(8):962–6. Doi: 10.1001/archotol.130.8.962.
11. Кропотов М.А., Ильяев К.Д., Дронова Е.Л. Анализ результатов хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки. Опухоли головы и шеи. 2014;2:4–9. [Kropotov M.A., Ilkaev K.D., Dronova E.L. Analysis of the results of surgical treatment for recurrent oropharyngeal cancer. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2014;(2):4–9 (In Russ.)]. Doi: 10.17650/2222-1468-2014-0-2-4-9.
12. Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю. и др. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение. *Клиницист.* 2013;7(1):48–54. [Zaderenko I.A., Aliyeva S.B., Drobyshev A.Yu., et al. Recurrent oral and oropharyngeal cancer: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Klinitsist.* 2013;7(1):48–54 (In Russ.)]. Doi: 10.17650/1818-8338-2013-1-48-54.
13. Bernabe D.G., Tamae A.C., Biasoli E.R., et al. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(3):574–83. Doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.012.
14. Xie H., Li B., Li L., et al. Association of increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels with risk of psychological problems in oral neoplasm patients. *PLoS One.* 2014;9(7):e99179. Doi: 10.1371/journal.pone.0099179.
15. Naugle W.E., Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trend. Mol. Med.* 2008;14(3):109–19. Doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.
16. Komori A., Yatsunami J., Suganuma M., et al. Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation. *Cancer Res.* 1993;53(9):1982–5.
17. Fujiki H., Suganuma M., Komori A., et al. A new tumor promotion pathway and its inhibitors. *Cancer Detect. Prev.* 1994;18(1):1–7.
18. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J. Transl. Med.* 2018;16(1):8. Doi: 10.1186/s12967-018-1389-7.
19. Irani S. New Insights into Oral Cancer-Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. *Int. J. Prev. Med.* 2020;11:202. Doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_403\_18.
20. Слепушкин В.Д. Использование даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 1996;1:7–8. [Slepushkin V.D. Ispol'zovanie dalargina v anesteziologii i intensivnoy terapii. *Vestn. Intensive. Ter.* 1996;1:7–8 (In Russ.)].
21. Чесноков Д.Н., Чураев Ю.А., Денисов Э.Н. и др. Использование даларгина для интраоперационной защиты головного мозга при нейрохирургических вмешательствах. *Анестезиология и реаниматология.* 2000;6:21–2. [Chesnokov D.N., Churjaev Ju.A., Denisov Je.N., et al. Ispol'zovanie dalargina dlja intraoperacionnoj zashhity golovno mozga pri nejrohirurgicheskikh vmeshatel'stvah. *Anesteziol. Reanimatol.* 2000;6:21–2 (In Russ.)].
22. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(3):228–35. [Grebentchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., et al. Synthetic leu-enkefalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Alm. Clin. Med.* 2019;47(3):228–35 (In Russ.)]. Doi: 10.18786/2072-0505-201947-026.
23. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Ситников А.В. Перспективы использования малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 1994;1:39–43.

- [Lihvancev V.V., Smirnova V.I., Sitnikov A.V. Perspektivy ispol'zovaniya mal'kh regulatornykh peptidov v anesteziologii i intensivnoy terapii. Vestn. Intens. Ter. 1994;1:39–43 (In Russ.)].
24. Булгаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. М., 2008. 176 с. [Bulgakov, S.A. Dalarin in Gastroenterology. Moscow, 2008. 176 p. (In Russ.)].
  25. Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Курзанов А.Н. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2002;4:1–4. [Zabolotskikh I.B., Chuprin S.V., Kurzanov A.N. Dose-dependent effects of dalarin in anesthesiology and intensive care. Vestn. Intens. Ter. 2002;4:1–4. (In Russ.)].
  26. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):228–35. [Grebentchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., et al. Synthetic leu-enkefalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. Almanac Clin. Med. 2019;47(3): 228–35 (In Russ.)].
  27. Williamson A., Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J. Clin. Nurs. 2005;14(7):798–804. Doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.
  28. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann. Surg. 2004;240(2):205–13. Doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
  29. Weimann A., Braga M., Carli F., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin. Nutr. 2021;40(7):4745–61. Doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.
  30. Chien S., Oeligen P.R., Diana J.N., et al. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE ([D-Ala, 2 D-Leu5]-enkephalin). J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107(3):964–7.
  31. Ribeiro C.B., Kowalski L.P., Latorre R.D.O. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;129(2):219–28. Doi: 10.1001/archotol.129.2.219.
  32. Black B., Herr K., Fine P., et al. The Relationships among Pain, Nonpain Symptoms, and Quality of Life Measures in Older Adults with Cancer Receiving Hospice Care. Pain Med. 2011;12(6):880–9. Doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01113.x.
  33. Gandhi A.K., Roy S., Thakar A., et al. Symptom Burden and Quality of Life in Advanced Head and Neck Cancer Patients: AIIMS Study of 100 Patients. Indian J. Palliat. Care. 2014;20(3):189–93. Doi: 10.4103/0973-1075.138389.
  34. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2):182–202. [Kogonija L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., et al. Practical guidelines for the treatment of chronic pain in adult cancer patients. Zlokach. Opuholi. 2022;12(3s2-2):182–202. (In Russ.)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202.
  35. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):693–704. [Karateev A.E., Karateev D.E., Davydov O.S. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016;54(6):693–704 (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704.
  36. 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. Med. Hypotheses. 2007;69(1):70–82. Doi: 10.1016/j.mehy.2006.11.028.
  37. Sizemore D.C., Singh A., Dua A., et al. Postoperative Nausea. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
  38. Gress K., Urits I., Viswanath O., et al. Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: Analysis of existing cost data. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2020;34(4):681–6. Doi: 10.1016/j.bpa.2020.07.003.
- Поступила 01.04.2024  
Получены положительные рецензии 01.10.25  
Принята в печать 14.10.25  
Received 01.04.2024  
Positive reviews received 01.10.25  
Accepted 14.10.25
- Вклад авторов.** Д.Н. Васильев — разработка концепции научной работы, сбор данных, статистическая обработка, написание статьи. Д.Е. Кульбакин — разработка концепции работы, анализ научной работы, сбор данных. Е.Л. Чойнзонов — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. С.В. Авдеев — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Д.Ю. Азовская — сбор данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи. А.А. Ли — сбор данных.
- Contribution of the authors.** D.N. Vasiliev — study conception and design, data collection, statistical data analysis, drafting of the manuscript. D.E. Kulbakin — study conception and design. E.L. Choyznzonov — analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content. S.V. Avdeev — study conception and design. D.Y. Azovskaya — data collection, statistical data analysis. A.A. Lee — data collection.
- Информация об авторах:**
- Васильев Данил Николаевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; тел.: 8 (913) 805-64-16; e-mail: anest.dara@gmail.com. ORCID: 0009-0008-0840-5324, Researcher ID (WOS): HZH-9155-2023.
- Кульбакин Денис Евгеньевич — д.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5, ФГБОУ ВО Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: kulbakin\_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047, SPIN-код: 3898-9456, AuthorID (РИНЦ): 557916, Researcher ID (WOS): D-1151-2012.
- Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5, ФГБОУ ВО Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: choynzonov@nime.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665, SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.
- Авдеев Сергей Вениаминович — д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: serg\_avdeev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4609-9187, SPIN-код: 8433-4153, Researcher ID (WOS): S-6135-2017, Author ID (Scopus): 7003292835.
- Азовская Дарья Юрьевна — аспирантка отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: daria.eg.daria@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-4819, SPIN-код: 8655-6556. Researcher ID (WOS): GRJ-3131-2022.



Ли Андрей Анатольевич — врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии-реанимации НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: stolica1965@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5812-6649.

#### Information about the authors:

Danil N. Vasiliev — Anesthesiologist-Resuscitator of the Anesthesiology and Resuscitation Department, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address: 5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; tel.: 8 (913) 805-64-16; e-mail: anest.dara@gmail.com. ORCID: 0009-0008-0840-5324, Researcher ID (WOS): HZH-9155-2023.

Denis E. Kulbakin — Dr.Med.Sci., Senior Researcher, Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address: 5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; e-mail: kulbakin\_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047, Researcher ID (WOS): D-1151-2012.

Evgeny L. Choyazonov — Dr.Med.Sci., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address:

5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; e-mail: choynzonov@tnimc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665, Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329.

Sergey V. Avdeev — Dr.Med.Sci., Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address: 5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; e-mail: serg\_avdeev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4609-9187, SPIN-код: 8433-4153, Researcher ID (WOS): S-6135-2017. Author ID (Scopus): 7003292835.

Daria Yu. Azovskaya — Postgraduate Student, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address: 5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; e-mail: daria.eg.daria@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-4819, SPIN-код: 8655-6556, Researcher ID (WOS): GRJ-3131-2022.

Andrey A. Lee — Anesthesiologist-Resuscitator, Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC. Address: 5 Kooperativnyy lane, 634009 Tomsk; e-mail: stolica1965@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5812-6649.