

5. Лавриненкова И.З. Эффективность амбулаторной реабилитации репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. С. 16–20.

6. Маилова К.С. Факторы риска и профилактика спаечного процесса // Автореферат... кандидата медицинских наук. М., 2012. С. 4–7.

7. Матвеев Н.Л., Арутюнян Д.Ю. Внутривнутрибрюшные спайки, недооцениваемая проблема // Эндоскопическая хирургия. 2007. №5.

8. Awonuga A.O., Fletcher N.M., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative Adhesion Development Following Cesarean and Open Intra-Abdominal Gynecological Operation // A review report Sci. 2011. Vol.18. P. 1166–1188.

9. DiZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In DiZeregaGS(ed.) Peritoneal Surgery. NY: Springer, Berlin, Heilderbergh, 2006. P.3–38.

10. Fletcher N.M., Jiang Z.L., Diamond M.P. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype // Free Radic. Biol. Med. 2008. Vol. 45. P. 530–536.

11. Frank D. Yelian, M.D., Ph.D., Valerie I. Shavell, M.D., Michael P. Diamond M.D. Early demonstration of postoperative adhesions in a rodent mod // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 93. No. 8.

12. Jiang Z.L., Fletcher N.M., Diamond M.P. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts through nuclear kappa B activation mechanism // FertilSteril. 2009. 91(2). P. 616–621.

13. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2010. 21. P. 290–303.

14. Koninckx P.R., Molinas C.R., Binda M.M. Профилактика послеоперационных спаек // Проблемы репродукции. 2009. №3. С. 36–44.

#### References

1. Burlev VA, Dubinskaya ED, Gasparov AS. Peritoneal'nye spayki ot patogeneza do profilaktiki. Problemy reproduktivnoy. 2009;3:36-44. Russian.

2. Burlev VA. Fenotipicheskie osobennosti nedifferentsirovannykh form displazii soedinitel'noy tkani u

patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaykami. Problemy reproduktivnoy. 2012;18(2):8-14. Russian.

3. Goncharova NS, Moiseeva OM, Aleshina GM, Shlyakhov EV. Matriksnaya metalloproteinaza-9 i ee ingibitor u patsientov s aortal'nym stenozom. Kardiologiya SNG. 2007;5(1). Russian.

4. Dubinskaya ED. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy bol'nykh s tazovymi peritoneal'nymi spaykami i besplodiem. Vrach. 2010;8:43-6. Russian.

5. Lavrinenkova IZ. Effektivnost' ambulatornoй reabilitatsii reproduktivnogo zdorov'ya posle khirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskikh zabolevaniy [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2005. Russian.

6. Mailova KS. Faktory riska i profilaktika spaechnogo protsessa [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.

7. Matveev NL, Arutyunyan DYU. Vnutribryushnye spayki, nedootsenivaemaya problema. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2007;5. Russian.

8. Awonuga AO, Fletcher NM, Saed GM, Diamond MP. Postoperative Adhesion Development Following Cesarean and Open Intra-Abdominal Gynecological Operation. A review report Sci. 2011;18:1166-88.

9. DiZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In DiZeregaGS(ed.) Peritoneal Surgery. NY: Springer, Berlin, Heilderbergh; 2006.

10. Fletcher NM, Jiang ZL, Diamond MP. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. Free Radic. Biol. Med. 2008;45:530-6.

11. Frank D Yelian, MD, PhD, Valerie I Shavell, MD, Michael P Diamond MD. Early demonstration of postoperative adhesions in a rodent mod. Fertility and Sterility. 2010;93(8).

12. Jiang ZL, Fletcher NM, Diamond MP. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts through nuclear kappa B activation mechanism. FertilSteril. 2009;91(2):616-21.

13. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. Eur J ObstetGynecolReprodBiol. 2010;21:290-303.

14. Koninckx PR, Molinas CR, Binda MM. Profilaktika posleoperatsionnykh spaek. Problemy reproduktivnoy. 2009;3:36-44. Russian.

УДК: 616.132.2-002

DOI: 10.12737/5930

### АНАЛГЕЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (обзор литературы)

Е.А. КОРНИЕНКО, Д.В. ИВАНОВ

ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны РФ», Новый (Ильинский с/с) п., Красногорский р-н, Россия, Московская обл., 143420

**Аннотация.** Ишемическая болезнь сердца и её осложнения являются самыми частыми причинами смерти среди населения во всём мире. Спазм и тромбоз коронарных артерий основные патогенетические причины развития тяжёлых осложнений. Представленный литературный обзор посвящён актуальной проблеме повышения эффективности консервативного лечения больных ишемической болезнью сердца путём применения различных методов обезболивания. Освещены современные представления патофизиологии стенокардии, в частности, как болевого синдрома, даны современные представления на состояние анальгезии в кардиологии. Проведён анализ имеющихся на сегодняшний день в арсенале врача лекарственных средств, используемых в лечении острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Рассмотрены механизмы действия препаратов с точки зрения клинической патофизиологии. Выявлены достоинства и побочные действия препаратов из нескольких групп. Авторы подробно изложили возможность применения грудной эпидуральной анестезии при ишемической болезни сердца, показан механизм действия эпидуральной анестезии, особенности клинического течения, её противоишемический эффект на миокард, влияние на показатели гемодинамики. Также описаны возможные побочные эффекты и осложнения с которыми врачи встречаются в медицинской практике и пути их коррекции.

В заключении авторы подчёркивают перспективность широкого практического применения эпидуральной анальгезии местными анестетиками и наркотическими анальгетиками у кардиологических больных.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, эпидуральная анестезия.

ANALGESIA IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME  
(Literature review)

E.A. KORNIENKO, D.V. IVANOV

*Federal State Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A.VISHNEVSKOGO RF Ministry of Defense," New (I'inskii s / s) n., Krasnogorsk district, Russia, Moscow region., 143420*

**Abstract.** Coronary arteries disease and its complications are the most frequent causes of death among people all over the world. Spasm and thrombosis of the coronary arteries are the main pathogeous causes of severe complications. The present review is devoted to the actual problem of increasing the effectiveness of conservative treatment of patients with ischemic heart disease by means of various methods of anesthesia. Modern concepts of the pathophysiology of coronary arteries disease, in particular, mechanism of pain, presented in the current views on the state of analgesia in cardiology, are described. The authors made analysis available today drugs used in the treatment of acute coronary syndrome and myocardial infarction. The action mechanisms of drugs from the point of view of clinical pathophysiology are presented. The authors identified advantages and side-effects of several drugs groups. The possibilities of using thoracic epidural anesthesia for care coronary heart disease, the mechanism of action of epidural anesthesia, clinical features, its anti-ischemic effect on the myocardium, the effect on the hemodynamics are described in details. Possible side effects and complications that the doctors encountered in medical practice and ways of their correction are described. In conclusion, the authors emphasize the perspective of wide practical use of epidural analgesia using local anesthetics and narcotic analgesics in cardiac patients.

**Key words:** unstable angina pectoris; epidural anesthesia.

Различные формы *ишемической болезни сердца* (ИБС) являются практически самыми частыми причинами смерти взрослого населения в мире. Самой тяжелой клинической разновидностью ИБС является *острый коронарный синдром* (ОКС), который включает в себя все формы *нестабильной стенокардии* (НС) и *инфаркта миокарда* (ОИМ). Данные нозологические единицы объединяются в один синдром по причине общности патогенеза – тромбоза на поверхности повреждённой атеросклеротической бляшки или спазма коронарной артерии [16,20].

Основная лечебная стратегия при ОКС заключается в восстановлении нарушенного коронарного кровотока с помощью тромболитической терапии или транслюминальной баллонной ангиопластики. Стабилизировать состояние больного и купировать болевой синдром зачастую удаётся с помощью назначения обезболивающих препаратов, антиангинальных средств, антикоагулянтов и дезагрегантов. Между тем, у 10-15% больных течение ОКС может стать неуправляемым даже на фоне максимально возможной антиишемической терапии [11,16]. Помимо болевого синдрома у этих пациентов зачастую развивается кардиогенный шок в результате постепенной гибели или гибели рабочего миокарда. Старые клиницисты метко говорили про таких страдальцев: «У них видно начало ангинозного приступа, но не видно его конца».

Последним средством помощи подобным больным может стать экстренная операция *аорто-коронарного шунтирования* (АКШ), показаниями к которой являются гипотензия и резистентная к лечению стенокардия [17]. Продолжение консервативной терапии при частых ангинозных приступах сопровождается летальностью более 50% в течение 6 месяцев, и поэтому является недостаточно эффективной стратегией лечения.

Однако и операции АКШ у больных с ОКС сопровождаются повышенным риском. Albes et al. [17] в результате анализа медицинских карт 518 пациентов (с ОКС и стабильной стенокардией) установили, что при операции в остром периоде ОИМ летальность составляет 15,4%, при НС без ОИМ – 15,2%, в то время как у стабильных больных – всего

2,1%. Течение анестезии у таких пациентов сопровождается выраженной гемодинамической нестабильностью. По данным Albes et al. [17] *внутриаортальная баллонная контрпульсация* (ВАБК) потребовалась интраоперационно 50% больным с ОИМ, 27% пациентов с НС и только 3,2% больных, оперированных в плановом порядке. Кроме того, необходимость в длительной вено-венозной гемофильтрации возникла у 29% пациентов в группе ОИМ, у 15% больных группы НС и только у 3,4% больных со стабильными формами ИБС.

Особенно опасно проводить оперативное вмешательство в первые сутки ОИМ. При анализе 44365 медицинских карт больных с различными сроками ОИМ, подвергшихся АКШ, было установлено, что проведение операции в течение 24 ч с момента возникновения трансмурального ОИМ и 6 ч от начала нетрансмурального ОИМ является независимым фактором риска, вносящим свой вклад в высокую послеоперационную летальность.

Таким образом, перед хирургами и кардиологами встаёт сложная проблема. Опасной является задержка операции и сама операция. Выход может быть найден в стабилизации состояния пациента в течение 24 часов, когда уменьшается риск оперативного вмешательства. Между тем, в литературе по этой теме существует очень мало рекомендаций. Некоторые клиницисты рекомендуют в качестве средства подготовки к экстренной АКШ ВАБК [22], которая показана не только при гипотензии, но и при тяжелой стенокардии. Другие предлагают использовать у пациентов с резистентными к лечению ангинозными приступами и стабильной гемодинамикой регионарные блокады.

Специфическая ангинозная боль является основным проявлением *острого коронарного синдрома* (ОКС), которая и заставляет пациентов обратиться за медицинской помощью. Первой задачей врача в лечении ОКС является именно обезболивание, по адекватности которого и судят о стабилизации состояния больного. Для лечения боли при ОКС используются сочетание *наркотических анальгетиков* (НА), *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВС), нитратов – внутривенно и парентерально, кардиоселективных аденоблокаторов, антагонистов Са каналов,

антикоагулянтов и дезагрегантов [11]. Однако, встречаются пациенты, у которых ангинозные приступы возникают даже на фоне совместного применения вышеуказанных лекарственных средств. В качестве помощи при таком рефрактерном болевом синдроме ряд авторов предлагает использовать высокую грудную *эпидуральную аналгезию* (ЭА).

Разработка патогенетически обоснованных методов купирования или уменьшения проявлений эмоционально-болевого синдрома является одной из важных первоочередных задач терапии ОКС. Эффективное обезболивание в первые часы развития ОКС способно разомкнуть порочный круг повреждающих эффектов стресс-реакции. При этом необходимо добиться быстрого, полного и длительного обезболивания, что делает этот вид терапии важнейшим и первоочередным мероприятием в терапии нестабильной стенокардии и профилактике развития инфаркта миокарда. Учитывая, что в формировании болевого синдрома принимают участие различные патофизиологические механизмы, его лечение должно носить комплексный характер. Необходимо одновременное воздействие, как на очаг ишемии, так и пути проведения и восприятия боли [26].

По мнению А.П. Голикова, обезболивание при стенокардии должно отвечать следующим требованиям: обладать выраженным и продолжительным анальгетическим эффектом; не угнетать функцию внешнего дыхания; не нарушать гемодинамику; улучшать или не ухудшать коронарное кровообращение; обладать седативным эффектом [2]. К сожалению, имеющиеся в настоящее время препараты не полностью удовлетворяют вышеперечисленным требованиям. Традиционная терапия ангинозного приступа при ОКС, в первую очередь, предусматривает применение морфина и его аналогов. Морфин обладает выраженным анальгетическим свойством, вызывает чувство эйфории, снижает психическое напряжение, устраняет страх и тревогу. Однако у значительной части больных с первых минут развития ИМ формируется выраженный болевой синдром, который сохраняется до 12 часов, несмотря на неоднократное введение наркотических средств [2]. По данным ряда авторов полное обезболивание с помощью терапевтических доз наркотических средств достигается примерно в 15-30%, неполное – в 40-60% случаев. Усиление анальгетического действия морфина и фентанила нейрореплетическими препаратами (дроперидол, галоперидол) даёт возможность получить полный обезболивающий эффект у 40-60% больных ИМ [7,13]. Очень часто требуется повторное введение наркотических препаратов, что приводит в 20-30% случаев к нежелательным реакциям со стороны дыхания и кровообращения [2,16].

Известным побочным действием всех наркотических анальгетиков является их способность угнетать дыхание [6,8]. Это свойство у морфина выражено особенно значительно, что существенно важно для больных ИМ, так как применение морфина нередко начинается уже на фоне относительной вентилиционной недостаточности, которая обусловлена у данных больных нарушением кровообращения в малом круге [2]. Повторное введение морфина ещё в большей степени приводит к угнетению дыхания, незначительно увеличивая степень аналгезии [7]. Наркотическим анальгетикам присущи отрицательные гемодинамические эффекты, обусловленные повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (брадикардия), снижением минутного объёма кровообращения и появлением электрической нестабильности миокарда [6]. Другие известные побочные эффекты морфина (усиление активности рвотного центра, повышение тонуса гладкой мускула-

туры) не приводят к существенным нарушениям жизненно важных функций организма, но субъективно отягощают для больных течение заболевания. Для уменьшения указанных побочных эффектов применяются комбинации морфина с холинолитиками, нейролептиками, антигистаминными препаратами.

Последние успехи в изучении механизмов развития аналгезии, в частности открытие эндогенных опиатов (энкефалинов и эндорфинов), привели к синтезу нового поколения синтетических анальгетиков, которые обладают агонист-антагонистическими свойствами по отношению к опиатным рецепторам [6]. К ним относится бупренорфин, пентазоцин, налбуфин, марадол. Механизм действия этих препаратов сложный. С одной стороны, они связываются с опиатными рецепторами, проявляя морфиноподобные свойства. С другой стороны, они являются антагонистами, нейтрализуя анальгетический эффект ранее применявшихся наркотиков. По анальгетическому эффекту эти препараты превосходят традиционные опиаты и вызывают менее выраженные побочные осложнения со стороны дыхания и кровообращения. Эти опиаты обладают низким наркотическим потенциалом, при увеличении дозы количество побочных осложнений не увеличивается. Отмечена эффективность налбуфина и марадолола у больных ИМ на догоспитальном этапе. Однако эти препараты увеличивают потребление кислорода миокардом (повышают артериальное давление в малом круге кровообращения, увеличивают ЧСС) [6]. Недостатком этих анальгетиков является небольшой диапазон между анальгетическими дозами и дозами, вызывающими психические расстройства (головокружение, возбуждение, галлюцинации), что ограничивает их широкое применение в клинике [7]. Учитывая отсутствие седативного эффекта, необходимо сочетать их с седативными средствами (реланиум, седуксен). В доступной литературе нет данных, посвящённых глубокой сравнительной оценке этих препаратов с традиционными опиатами. Требуется уточнения вопросы методики обезболивания и определения показаний к назначению этих анальгетиков.

Для купирования болевого синдрома у больных ИМ применяют оксibuтират натрия. В зависимости от выбранной дозы препарат может оказывать седативное и анальгезирующее действие, вызывать сон и наркоз. Оксibuтират натрия практически не оказывает токсического действия на организм, обладает антигипоксическим и антистрессовым эффектом [2]. Отмечен высокий обезболивающий эффект препарата при ангиальных болях, что позволяет добиться полного обезболивания в 83,3% наблюдений при внутривенном введении в дозе 90 мг/кг. Однако при назначении анальгетической дозы этого препарата часто появляются побочные эффекты (тризм жевательных мышц, нарушение дыхания, мышечные судороги), которые проходят при введении барбитуратов, малых транквилизаторов [7]. Из ингаляционных анестетиков с целью обезболивания ОКС применяют закись азота. К достоинствам этой аналгезии можно отнести управляемость обезболивания, а важнейшим недостатком является медленное насыщение и необходимость в высоких концентрациях анестетика для достижения достаточного анальгетического эффекта, которые могут привести к гипоксии [2].

Появились отечественные публикации по использованию инертного газа ксенона в качестве анестетика, что позволяет надеяться на перспективность его использования в кардиологии. Исследованиями Л.Ю. Корниенко выявлено хорошее качество анестезии при использовании ксенона в

общей хирургии. Отмечено отсутствие выраженных кардиодепрессивных и токсических воздействий ксенона на организм в целом. По мнению автора, ксенон представляется наиболее перспективным анестетиком XXI века [5]. Однако требуются дальнейшие углублённые исследования возможности его использования в кардиологии.

В последние годы постоянно повышается интерес к новым нетрадиционным методам лечения болей различного генеза [14]. Для обезболивания ОКС применяется *транскраниальная электростимуляция (ТЭС)* и *эпидуральная электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ)*. В остром периоде ИМ применение ТЭС эффективно купирует остаточные проявления боли, благотворно влияет на репаративные процессы в миокарде [14].

Одним из механизмов развития анальгезии при ТЭС является активация эндорфинных структур антиноцицептивной системы. Однако этот метод обезболивания пока не нашёл широкого применения в неотложной кардиологии. Благодаря эпидуральной электрической стимуляции спинного мозга достигается эффективное обезболивание рефрактерной к медикаментозному лечению стенокардии [14]. ССМ оказывает противоишемический эффект благодаря уменьшению потребления кислорода миокардом, увеличению коронарного кровотока. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что примерно в 80% случаев с помощью ССМ достигается длительный лечебный эффект: уменьшается суточное потребление нитроглицерина, увеличивается физическая активность, улучшается качество жизни. Несмотря на разнообразие анальгетиков, идеального средства для обезболивания острого коронарного синдрома в настоящее время не существует.

В последние годы широко используется способ локального *транскутанного* (чрезкожного) введения лекарственных препаратов. Используются технологии, повышающие *транскутанную* проницаемость лекарственных препаратов, например, *лазерофорез*, под которым понимается способ проведения сложных биологически активных веществ во внутренние среды организма при помощи лазерного излучения низкой интенсивности через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ [27]. Для улучшения чрезкожной проницаемости методика *лазерофореза* была усовершенствована предварительной *ионизацией* биологически активных веществ с *электростимуляцией* тканей в зоне аппликации. При этом лазерное излучение подготавливает мембраны клеток к активному транспорту, улучшает микроциркуляцию крови и лимфы в сосудах, а электрические импульсы активизируют сократительную способность скелетной мускулатуры.

В качестве анальгетика используется близкий по структуре к человеческому меланину – растительный, или *фитомеланин*. Меланины катализируют биохимические процессы, обладают ионообменными свойствами, выполняют транспортную функцию, беспрепятственно преодолевают гематоэнцефалический барьер, способны нейтрализовать действие канцерогенов, уменьшать накопление радионуклидов в организме и снижать метаболическую активность химических агентов, могут использоваться в качестве антиоксидантов, иммуномодуляторов, фотопротекторов, универсальных антидотов [28]. Для препарата «Астромеланин», полученного из мутантного штамма 1-365 антарктических черных дрожжей *Nadsoniella nigra* [29] описан анальгезирующий эффект при болях различного происхождения.

Исследования показали эффективность анальгезии фитомеланином при болевом синдроме в том числе при

стенокардии напряжения [30-33].

Шагом вперёд в купировании острых и хронических болей следует признать регионарное обезболивание, когда опиаты вводят в эпидуральное или субарахноидальное пространство, где они действуют непосредственно на нейрональные системы спинного мозга, участвующие в формировании болевого потока импульсов. Лёгкость спинального (эпидурального и субарахноидального) введения и сравнительно хорошее соотношение между преимуществами и факторами риска (максимальная анальгезия при слабом побочном действии) сделали эти методы оптимальными в преодолении послеоперационной и хронической боли. Необычно быстрое внедрение и распространение нового метода анальгезии во многом обусловлено преимуществами, которые обеспечивают возможность создания высокой концентрации опиатов на рецепторах ноцицептивных путей спинного мозга при значительном уменьшении их дозы, а значит и побочных эффектов [7,19]. В отличие от локальных анестетиков, анальгезия, вызванная опиоидами не вызывает моторную блокаду, оказывает умеренное влияние на симпатическую иннервацию, являясь идеальным средством у больных с нестабильной деятельностью сердечно-сосудистой системы. Имеются различия в механизмах развития регионарной анальгезии при эпидуральном введении местных анальгетиков и наркотических анальгетиков [8,19]. При эпидуральном введении местных анестетиков (лидокаин, тримекаин, бупивикаин) происходит блокада дорзальных и вентральных корешков спинного мозга и паравертебральных ганглиев. При невралной блокаде в верхнегрудном отделе (Th1-Th5) достигается фармакологическая денервация сердца с выключением как афферентных, так и эфферентных импульсаций. Вследствие угнетения симпатической иннервации и расширения периферических сосудов ниже уровня блокады у 20% больных наблюдается возникновение артериальной гипотензии, уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [1].

В последние годы появились отдельные сообщения о применении торакальной *эпидуральной анальгезии (ЭА)* местными анестетиками и наркотическими анальгетиками для купирования болевого синдрома и лечения ишемии у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда [1,9,18,21,25]. Болюсное или постоянное эпидуральное введение бупивикаина на уровне Th3-Th5 способствовало эффективному купированию стенокардии, значительно уменьшало суточное потребление нитроглицерина, оказывало противоишемический эффект, повышало толерантность к физической нагрузке [18,21]. В другом исследовании [24] выполнялось 48-ми часовое холтеровское мониторирование ЭКГ у 20-ти больных с нестабильной стенокардией, у которых ЭА привела к достоверному снижению количества эпизодов ишемии по сравнению с традиционной терапией. Начало анальгезии обычно наступает через 5 минут, полный эффект достигается у всех больных через 15-20 мин. Длительность обезболивания однократной дозы анестетика наблюдалась от 40 минут до 4 часов. При необходимости катетер в эпидуральном пространстве оставался до 90 суток.

У больных нестабильной стенокардией противоишемический эффект обусловлен уменьшением потребления кислорода миокардом вследствие урежения ритма, умеренного снижения артериального давления и сердечного выброса, улучшения диастолической функции левого желудочка [24]. Исследовался эффект регионарной симпатической блокады сердца посредством эпидуральной анальгезии на уровне Th1-Th6 у больных тяжёлым заболеванием коронарных артерий. ЭА значительно увеличивала диаметр

стенозированных артерий, но не влияла на нестенозированные сегменты коронарной артерии (по данным коронарографии) и не вызывала дилатацию мелких коронарных сосудов. Авторы делают вывод, что отмеченное расширение стенозированных сегментов крупных коронарных артерий без изменения тонуса коронарных сосудов позволяет использовать ЭА для снятия боли и лечения тяжелой стенокардии. В последние годы с целью интра- и послеоперационного обезболивания, прошёл широкую клиническую апробацию новый местный анестетик – наропин (ропивакаина гидрохлорид, №014458/01-2002 «AstraZeneca», Швеция). Наропин относится к группе амидных местных анестетиков, особенностью этого препарата является управляемость и предсказуемость. В дозе 2 мг/мл препарат оказывает только сенсорный блок и применяется с целью длительного эпидурального обезболивания, в дозе 7,5 мг/мл – моторный блок и применяется для интраоперационного обезболивания, при этом наблюдается высокое качество обезболивания [4]. По сравнению с лидокаином, бупивкаином, наропин обладает минимальным кардиотоксическим эффектом. Появились отдельные сообщения об эпидуральном обезболивании наропином у больных ОКС [9]. У 8 больных ИС эпидуральное введение наропина со скоростью 20-60 мг/час способствовало суточному уменьшению эпизодов стенокардии, при этом существенное изменение показателей центральной и периферической гемодинамики не наблюдалось [9]. В другой работе дооперационное эпидуральное введение наропина существенно снижало количество ангинозных приступов, способствовало снижению тяжести сердечной недостаточности, позволило избежать баллонной контрпульсации, случаев возникновения ИМ [18]. Однако ЭА местными анестетиками опасна у больных ИБС с исходной гипотонией, брадикардией, низким сердечным выбросом, т.к. возможно усугубление гемодинамических нарушений из-за фармакологической денервации сердца. Вторым недостатком этих препаратов – непродолжительность обезболивающего эффекта.

Основным осложнением ЭА местными анестетиками при неправильной технике выполнения является попадание анестетика в субдуральное пространство, что приводит к чрезмерному снижению артериального давления и нарушению дыхания. Недостатки ЭА значительно уменьшаются при замене местных анестетиков наркотическими анальгетиками. Наркотические анальгетики (морфин, фентанил), введённые эпидурально, диффундируют через твёрдую мозговую оболочку к спинному мозгу и на уровне задних рогов связываются с опиатными рецепторами, блокируя только сенсорную (болевою) афферентацию. Как следствие, они вызывают длительную, мощную сегментарную аналгезию без значительных нарушений симпатической иннервации и двигательной активности [8]. Дополнительный обезболивающий эффект при этом обеспечивается и через воздействие на центральную нервную систему. Путём трансдуральной и сосудистой диффузии наркотик в большей концентрации, чем при внутривенном или внутримышечном введении, проникает непосредственно в головной мозг, где взаимодействует с опиоидными рецепторами на уровне ретикулярной формации, ствола мозга, среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, тем самым проявляется центральный механизм обезболивания и антистрессорный эффект НА [8]. Несмотря на то, что при эпидуральном введении морфина пик концентрации в ликворе достигается через 60-75 минут, эффект обезболивания продолжается до 16 часов, тогда как при внутривенном способе введения

обезболивание длится только в среднем 2-3 часа. Морфин, обладая низкой растворимостью в липидах, медленно диффундирует через твёрдую мозговую оболочку, но хорошо растворяется в водной среде *спинномозговой жидкости* (СМЖ). В СМЖ создаётся депо гидрофильного опиоида, которое удерживает связывание опиоидных рецепторов длительное время. Поэтому и аналгезия в таких случаях бывает более пролонгированной, чем при применении липофильных опиоидов [18]. Дальнейшая миграция морфина в ростральном направлении приводит к распространению аналгезии и накоплению препарата в головном мозге [8]. Однако введение эпидурально больших доз морфина приводит к созданию значительной концентрации опиоида в продолговатом мозге, что может вызвать депрессию дыхания, появление тошноты и другие осложнения [7]. Липофильные опиоиды (фентанил и его аналоги) быстро диффундируют через твёрдую мозговую оболочку и поступают в область задних рогов, при этом концентрация их в СМЖ очень низкая. Благодаря этим свойствам развивается быстрая, но непродолжительная аналгезия, меньше угнетается дыхание [8]. После эпидурального введения морфина анальгетический эффект начинает развиваться через 10-20 мин, максимально – через 30-60 мин; длительность обезболивания при дозе морфина 2-4 мг – 8-12 ч, 5-10 мг – 16-30 ч [19]. При ЭА фентанилом начало обезболивания проявляется через 5 мин, полное – через 10-20 мин, длительность обезболивания – 3-5 часов.

Наиболее опасным осложнением является угнетение дыхания, которое развивается в первые 30-60 мин (ранняя депрессия) или спустя 4-12 ч (поздняя депрессия) после введения опиатов в *эпидуральное пространство* (ЭП) [7]. Угнетение дыхания после ЭА, как правило, наблюдается тогда, когда имеет место воздействие каких-то усугубляющих состояние больного моментов: одновременное введение наркотических и седативных препаратов, резкое ухудшение общего состояния больного. Причиной позднего угнетения дыхания является действие опиатов на дыхательный центр продолговатого мозга [7,8]. Транзиторное расстройство мочеиспускания при ЭА наркотическими анальгетиками встречается в 15-20% случаев. Возникновение тошноты и рвоты после эпидурального введения морфина наблюдается в 22% случаев, тогда как при традиционном введении – в 57% случаев. Кожный зуд является достаточно частым (примерно у 50% больных) проявлением действия при спинальном введении опиоидов. Для устранения этих осложнений применяют малые дозы налоксона (0,04-0,1 мг), дроперидол, метоклопрамид, антигистаминные препараты [8]. По данным В.И. Сачкова и соавт. у больных ИМ эпидуральное введение морфина в дозе 2 мг на уровне Th4-Th5 вызывало уменьшение боли через 3 мин, а через 20-30 мин наступала полная аналгезия. Однако эта доза только в половине случаев полностью купировала болевой синдром, что потребовало повторного введения морфина в первоначальной дозе, а иногда повторную дозу приходилось увеличивать в два раза. При введении морфина в дозе 4 мг болевой синдром купировался полностью у всех больных, длительность аналгезии под влиянием однократной дозы эпидурально составляла в среднем 10 ч. На высоте обезболивающего эффекта больные успокаивались, засыпали, нормализовались показатели гемодинамики и внешнего дыхания: умеренно снижались частота сердечных сокращений и артериальное давление, *центральное венозное давление* (ЦВД), повышались жизненная ёмкость и дыхательный объём легких, значительно снижались метаболический ацидоз и ги-

поксия [15]. По данным других авторов, методика длительной ЭА морфином, в первоначальной дозе 4 мг, далее 2,5 мг через 12 часов на протяжении первых 7 суток ИМ, в 94% случаев полностью и длительно купировала болевой синдром, улучшала клиническое течение заболевания [3]. Кроме обезболивающего эффекта, изучалось влияние ЭА морфином на формирование ИМ. Применение ЭА в сочетании с инфузией нитроглицерина, способствовало ранней стабилизации размеров ИМ. Регионарное обезболивание обладало выраженным противоишемическим эффектом, ограничивало очаг некроза, уменьшало случаи рецидива заболевания. Во время проведения ЭА у 18% больных ИМ наблюдалась транзиторная задержка мочи, у 16% – кожный зуд [3]. При проведении пункции эпидурального пространства возможен прокол твёрдой мозговой оболочки, о чем можно судить по истечению ликвора из просвета иглы. Головные боли вследствие истечения ликвора через прокол в твёрдой мозговой оболочке в верхнегрудном отделе возникают редко, так как градиент гидростатического давления между полостью черепа и этим отделом спинного мозга невелик [8]. Отмечаются также воспаление кожи и подкожной клетчатки у места входа катетера, развитие *эпидуральной гематомы* (ЭГ) у пациентов, которые получают большие дозы антикоагулянтов и дезагрегантов. Если диагностировано подобное осложнение, то необходима неотложная операция декомпрессии, выполненная не позднее 12 ч после появления симптомов, которая позволяет восстановить возникшие нарушения [8]. Для предотвращения развития эпидуральных гематом, гепаринотерапию необходимо начинать через час после постановки эпидурального катетера. Редким осложнением ЭА является развитие фиброза эпидурального пространства при длительной катетеризации. Зачастую фиброз развивается уже спустя 3 недели после установки катетера [8]. Вероятно, самым серьёзным осложнением ЭА при ОКС является развитие ЭГ, тем более, что все пациенты получают большие дозы антикоагулянтов и дезагрегантов. ЭГ обычно проявляется крайне сильными, мучительными болями в месте пункции. Вслед за этим развивается параплегия, вызванная сдавлением спинного мозга свернувшейся кровью. Если диагностировано подобное осложнение, то неотложная операция декомпрессии, выполненная не позднее 12 ч после появления симптомов, позволяет восстановить нарушения [8]. Очевидно, что развитие ЭГ у больного с ОКС может привести не просто к тяжёлым последствиям, а к летальному исходу. Риск нейрохирургической операции также очень высок.

В литературе приводятся данные исследований о проведении поясничной эпидуральной и спинальной анестезии – анальгезии на фоне антикоагулянтной терапии. При обзоре 75000 случаев эпидуральной анестезии, описано 8 эпизодов возникновения ЭГ. У 7 из 8 больных имела место травма во время пункции, либо после катетеризации им внутривенно вводили гепарин. Из 12 сообщений об ЭГ, опубликованных в последние годы, в 10 случаях антикоагулянты назначали после установки эпидурального катетера, а у одного больного с острой миелоидной реакцией отмечалась тромбоцитопения [8]. Приводятся данные 7 случаев развития спинальной гематомы у 342 больных, получавших антикоагулянты и длительную спинальную анестезию. Факторами риска развития ЭГ и спинальной гематомы определены терапия аспирином, введение антикоагулянтов не позднее одного часа после катетеризации ЭП и травматическая пункция или катетеризация ЭП [4].

В то же время в книге Моргана-младшего приводятся многочисленные литературные данные о безопасности ЭА на фоне антикоагулянтной терапии. Так анализ применения ЭА у 3164 пациентов, оперированных на сосудах с использованием эпидуральной анестезии и получавших гепарин внутривенно, не обнаружил случаев развития ЭГ. Показатели АЧТВ, ПТИ и число тромбоцитов перед операцией были нормальными у всех пациентов. Введение гепарина начинали во время операции с дозы 75 ЕД/кг с последующей внутривенной инфузией до дозы 1000 ЕД/кг. При этом АЧТВ возрастало до 100 секунд и выше. Эпидуральные катетеры извлекали после окончания операции на высоте действия антикоагулянтов. Тяжёлых неврологических осложнений не наблюдалось [8].

Имеются сообщения о безопасности проведения верхнегрудной ЭА (опиоидами и бупивакаином) при операциях АКШ [4]. Несмотря на системную гепаринизацию, случаев возникновения ЭГ не обнаружено [15,18,21]. При этом, всем больным отменялась инфузия гепарина за несколько часов до катетеризации эпидурального пространства. Gramling-Babb P et al. [21] продемонстрировали в своём исследовании минимальный риск развития спинальной гематомы при приёме аспирина. Очевидно, отмена гепарина, малотравматичная пункция эпидурального пространства и отсутствие выраженных нарушений коагуляции позволят избежать ЭГ при ОКС. Интересным фактом является отсутствие возобновления ангинозных приступов после отмены гепарина при ЭА. Существуют работы, демонстрирующие возобновление болей при НС после отмены внутривенной инфузии гепарина. Отсутствие такого нежелательного феномена при проведении ЭА К. Olausson et al. [24] объясняют двояко. Во-первых, было доказано, что приём аспирина при отмене гепарина предотвращает активацию НС. Во-вторых, можно предположить, что ЭА оказывает некоторые благоприятные воздействия на систему гемостаза при ОКС (например угнетает активацию тромбоцитов). В литературе имеются данные, демонстрирующие активацию свёртывающей системы крови и повышение активности тромбоцитов у больных ОКС при эмоциональном стрессе [20]. Уже упоминалось, что ЭА снижает выброс катехоламинов во время операции АКШ. Вероятно, снижением выброса адреналина, норадреналина и глюкокортикоидов можно объяснить благоприятное влияние ЭА на свёртывающую систему крови и тромбоциты. Существуют работы, демонстрирующие антитромботический эффект грудной и поясничной эпидуральной анестезии и их угнетающее действие на тромбоциты в кардиохирургии [4] и травматологии [8].

Таким образом, ЭА на грудном уровне при стенокардии оказывает выраженное анальгетическое, противоишемическое действие, обладает лечебным действием, при этом не вызывает серьёзных побочных эффектов при строгом соблюдении методики её проведения. Учитывая выраженность и стойкий характер болевого синдрома в первые часы развития ИМ и случаи неэффективности традиционного обезболивания у больных, которым системный тромболитиз не проводится, ЭА является обоснованным методом обезболивания у больных с ОКС и ИМ.

Следует признать, что одной из главных предпосылок успеха борьбы с ангинозной болью является понимание основных закономерностей боли, возникающей у больных с поражением коронарных сосудов и умение рационально использовать имеющиеся на сегодняшний день в арсенале врача препараты. Осознавая, что одним из эффективных

методов обезболивания является регионарная блокада местными анестетиками с опиатами, представляет перспективу возможность широкого практического использования ЭА у кардиологических больных и в целом может способствовать улучшению результатов лечения больных ИБС.

#### Литература

1. Аквилар Х. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Пер. с англ. Ред. Недашковский Э.Р., 1997. С. 83–91.
2. Голиков А.П. Боль и обезболивание в неотложной кардиологии // Тер. арх. 1994. №10. С. 6–9.
3. Дзизинский А.А., Тумак В.Н., Бидагиев В.Б. Применение пролонгированной морфинной эпидуральной анальгезии для купирования болевого синдрома у больных с острым инфарктом миокарда // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 5. С. 43–45.
4. Диасамидзе К.Э. Высокая грудная эпидуральная анестезия в комплексе анестезиологического обеспечения больных кардиохирургического профиля: Дисс... д-ра мед. наук. М., 2012. 347 с.
5. Корниенко Л.Ю. Ксеноновый наркоз и его влияние на основные функции организма (клинико-экспериментальное исследование): Дисс... д-ра мед. наук. М., 1999. 200 с.
6. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакология острой боли. М., 1998. 184 с.
7. Михайлович В.А. Болевой синдром / Под. ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатов. Л: Медицина, 1990. 334 с.
8. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: книга 2-я. – Пер. с англ. М.-СПб.: Издательство БИНОМ – Невский Диалект, 2000. 366 с.
9. Никифоров Ю.В. Регионарная анестезия и лечение боли под ред. А.М.Овечкина, С.И. Ситкина. Москва-Тверь, 2004. С. 214–217.
10. Послеоперационная боль. Руководство. Пер. с англ./ под ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. ВейдБоннора. М.: Медицина, 1998. 640 с.
11. Практическая кардиология. В 2 т. Т. 1 / Сост. и под ред. В.В. Горбачева. Мн.: Выш. шк., 1997. 336 с.
12. Проворотов В.М., Барташевич Б.И., Усков В.М. Обезболивание при инфаркте миокарда // Российский кардиологический журнал. 2000. №3. С. 60–64.
13. Рускин В.В. Неотложная кардиология. СПб.: Невский диалект, 1998. 451 с.
14. Рычкова С.В., Александрова В.А. Транскраниальная электростимуляция энфинных структур мозга как новый немедикаментозный способ лечения // Международные медицинские обзоры. 1994. Т. 2. № 1. С. 20–24.
15. Длительная перидуральная анальгезия морфином в остром периоде инфаркта миокарда / Сачков В.И., Сухонощенко Л.М., Абрамов Ю.Б. [и др.] // Кардиология. 1985. Т. 25. № 9. С. 80–83.
16. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М., 1998. 397 с.
17. Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited / Albes J.M., Gross M., Franke U., [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 102–108.
18. Blomberg S., Emanuelsson H., Rikster S.E. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris // Anesth. Analg. 1989. Vol. 69. P. 558–600.
19. Butterworth J. Local anesthetics pharmacology and clinical use // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94. № 3. P. 22–26.
20. Coutts J.F., Redwood S.R., Rhodes A. Acute coronary syndromes. Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2003. 218 p.

cine, 2003. 218 p.

21. Gramling-Babb P., Miller M.J., Reeves ST., Roy R.S., Zile M.L. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience // Am. Heart J. 1997. Vol. 133. №6. P. 648–655.
22. Surgical management of unstable patients in the evolving phase of acute myocardial infarction / Hirose H., Amano A., Yoshida S. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 425–428.
23. Loick H., Ten-ling A., Tyden H. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation - perfusion relationships. // J. Cardiothorac. Vase. Anesth. 1999. Vol. 13. P. 285–264.
24. Olausson K., Magnusdottir H., Lurie L. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 2178–2182.
25. Overdyk F.J., Gramling-Babb P., Handy J.R. Thoracic epidural anesthesia as the last option for treating angina in a patient before coronary artery bypass surgery // Anesthesia and Analgesia. 1997. Vol. 84. P. 213–215.
26. Котов А.В., Вебер В.Р. Лосева Т.Н., Бунина Т.П. Системные механизмы боли и противоболевой защиты: учебное пособие. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2013. 99 с.
27. Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Учебное пособие / А.А. Хадарцев [и др.]. Тула: Тульский полиграфист, 2001. 26 с.
28. Беляева Е.А., Хадарцев А.А. Системный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9. №1. С. 13–17.
29. Лях С.П., Булгак М.Л., Исаев А.Г. Астромеланин. М., 2008.
30. Беляева Е.А., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Новая технология безопасной анальгетической терапии при осложненном остеопорозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №3. С. 122–125.
31. Исаева Н.М., Купеев В.Г., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Применение корреляционно-регрессионного анализа для исследования активности свободно-радикальных процессов под воздействием электромагнитного излучения, введения фитомеланина и стволовых клеток // ВНМТ. 2011. № 4. С. 48–50
32. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 92–95
33. Наумова Э.М., Борисова О.Н., Олейникова М.М., Вeneвцева Ю.Л., Купеев В.Г. Фитотерапия препаратами китайской традиционной медицины // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 90–92.

#### References

1. Akvilar X. Aktual'nye problemy anesteziologii i reanimatologii. Per. s angl. Red. Nedashkovskiy E.R.; 1997. Russian.
2. Golikov AP. Bol' i obezbolivanie v neotlozhnoy kardiologii. Ter. arkh. 1994;10:6-9. Russian.
3. Dzizinskiy AA, Tumak VN, Bidagiev VB. Primenenie prolongirovannoy morfinnoy epidural'noy analgezii dlya kupirovaniya bolevoogo sindroma u bol'nykh s ostrym infarktomyokarda. Anesteziologiya i reanimatologiya. 1991;5:43-5. Russian.
4. Diasamidze KE. Vysokaya grudnaya epidural'naya anesteziya v komplekse anesteziologicheskogo obespecheniya bol'nykh

kardiokhirurgicheskogo profilya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.

5. Kornienko LYu. Ksenonovyy narkoz i ego vliya-nie na osnovnye funktsii organizma (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1999. Russian.

6. Lebedeva RN, Nikoda VV. Farmakologiya ostroy boli. Moscow; 1998. Russian.

7. Mikhaylovich VA. Bolevoy sindrom / Pod. red. V.A. Mikhaylovicha, Yu.D. Ignatova. L.: Meditsina; 1990. Russian.

8. Morgan-ml Dzh, Mikhail MS. Klinicheskaya anesteziologiya: kniga 2-ya. – Per. s angl. Moscow.-SPb.: Izdatel'stvo BINOM – Nevskiy Dialekt; 2000. Russian.

9. Nikiforov YuV. Regionarnaya anesteziya i leche-nie boli pod red. A.M.Ovechkina, S.I. Sitkina. Moskva-Tver'; 2004. Russian.

10. Posleoperatsionnaya bol'. Rukovodstvo. Per. s angl./ pod red. F. Maykla Ferrante, Timoti R. VeydBonkora. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.

11. Prakticheskaya kardiologiya. V 2 t. T. 1 / Sost. i pod red. V.V. Gorbacheva. Mn.: Vysh. shk.; 1997. Russian.

12. Provorotov VM, Bartashevich BI, Uskov VM. Obezbolivanie pri infarkte miokarda. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2000;3:60-4. Russian.

13. Ruskin VV. Neotlozhnaya kardiologiya. SPb.: Nevskiy diaslekt; 1998. Russian.

14. Rychkova SV, Aleksandrova VA. Transkranal'naya elektrostimulyatsiya finnykh struktur mozga kak novyy nemedikamentoznyy sposob lecheniya. Mezhdunarodnye meditsinskie obzory. 1994;2(1):20-4. Russian.

15. Sachkov VI, Sukhonoshchenko LM, Abramov YuB, et al. Dlitel'naya peridural'naya anal'geziya morfinom v ostrom periode infarkta miokarda. Kardiologiya. 1985;25(9):80-3. Russian.

16. Syrkin AL. Infarkt miokarda. Moscow, 1998. Russian.

17. Albes JM, Gross M, Franke U, et al. Revascularization during acute myocardial infarction: risks and benefits revisited. Ann. Thorac. Surg. 2002;74:102-8.

18. Blomberg S, Emanuelsson H, Rikster SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. Anesth. Analg. 1989;69:558-600.

19. Butterworth J. Local anesthetics pharmacology and clinical use. Anesth. Analg. 2002;94(3):22-6.

20. Coutts JF, Redwood SR, Rhodes A. Acute coronary syndromes. Yearbook of intensive care and emergency medicine; 2003.

21. Gramling-Babb P, Miller MJ, Reeves ST, Roy RS, Zile ML. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience. Am. Heart J. 1997;133(6):648-55.

22. Hirose H, Amano A, Yoshida S, et al. Surgical management of unstable patients in the evolving phase of acute myocardial infarction. Ann. Thorac. Surg. 2000;69:425-8.

23. Loick H, Ten-ling A, Tyden H. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation - perfusion relationships. J. Cardiothorac. Vase. Anesth. 1999;13:285-64.

24. Olausson K, Magnusdottir H, Lurie L. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. Circulation. 1997;96:2178-82.

25. Overdyk FJ, Gramling-Babb P, Handy JR. Thoracic epidural anesthesia as the last option for treating angina in a patient before coronary artery bypass surgery. Anesthesia and Analgesia. 1997;84:213-5.

26. Kotov AV, Veber VR, Loseva TN, Bunina TP. Sistemnye mekhanizmy boli i protivobolevoy zashchity: uchebnoe posobie. Velikiy Novgorod: NovGU im. Yaroslava Mudrogo; 2013. Russian.

27. Khadartsev AA, et al. Fitolazeroforez v lechenii zabolovaniy vnutrennikh organov. Uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2001. Russian.

28. Belyaeva EA, Khadartsev AA. Sistemnyy podkhod k reabilitatsii patsientov s osteoporozom. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2010;9(1):13-7. Russian.

29. Lyakh SP, Bulgak ML, Isaev AG. Astromelanin. Moscow; 2008. Russian.

30. Belyaeva EA, Kupeeov VG, Khadartsev AA. Novaya tekhnologiya bezopasnoy analgeticheskoy terapii pri oslozhnennom osteoporoze. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:122-5. Russian.

31. Isaeva NM, Kupeeov VG, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA. Primenenie korrelyatsionno-regressionnogo analiza dlya issledovaniya aktivnosti svobodno-radikal'nykh protsessov pod vozdeystviem elektromagnit'nogo izlucheniya, vvedeniya fitomelanina i stvolovykh kle-tok // vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:48-50. Russian.

32. Khadartsev AA, Kupeeov VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronater v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92-5. Russian.

33. Naumova EM, Borisova ON, Oleynikova MM, Venetseva YuL, Kupeeov VG. Fitoterapiya preparatami kitayskoy traditsionnoy meditsiny. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:90-2. Russian.

УДК: 616-002.4

DOI: 10.12737/5931

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБСТАНЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН (обзор литературы)**

О.В. ОЛЬШНИЦКАЯ<sup>1</sup>, В.И. МАСЫЧЕВА<sup>2</sup>, И.В. КРАВЧЕНКО<sup>3</sup>, Т.С. НУРГОЖИН<sup>4</sup>, Ю.Э. РУСАК<sup>5</sup>, А.Е. ГУЛЯЕВ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический кожновенерологический диспансер», ул. Береговая, 70, г. Сургут, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Россия, 628403

<sup>2</sup>Институт медицинской биотехнологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п.Кольцово Новосибирского района Новосибирской области, Россия, 630559

<sup>3</sup>Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Россия, 628400

<sup>4</sup>Департамент организации и развития трансляционной медицины и долголетия ЧУ «Центр наук о жизни» АО Назарбаев Университет, проспект Кабанбай батыра, 53, Астана, Республика Казахстан, 010000

**Аннотация.** В настоящее время значительное место в перечне уже используемых и разрабатываемых медицинских препаратов, с которыми связаны большие надежды, занимают препараты, полученные с помощью генной инженерии и современ-