

УДК 617-089

## ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.О. Чарыев, Э.М. Аскеров, Т.С. Рыжова, М.М. Муравлянцева

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ

***Резюме.** На протяжении многих веков одной из главных проблем хирургической практики являются переоперационные осложнения, ведущими среди которых являются гнойно-инфекционные и геморрагические. Неконтролируемые массивные кровотечения значительно отягощают состояния пациента в послеоперационном периоде и могут сопровождаться тяжелыми гемодинамическими нарушениями, которые без своевременной коррекции приводят к тяжелым жизнеугрожающим состояниям. Однако, за последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в данной области, который связан с широким внедрением в хирургическую практику различных гемостатических средств, оказывающих прямое или косвенное стимулирующее влияние на систему гемостаза и способствующих более быстрой и эффективной остановке кровотечения. Гемостатики классифицируются на средства местного и системного действия.*

*Топические гемостатики реализуют свой эффект непосредственно в области нанесения и источника кровотечения и представлены большим количеством разнообразных соединений, материалов и их комбинациями, которые отличаются не только по механизму действия, наличию или отсутствию в своем составе биологически активных компонентов гемостаза, но и по агрегатному состоянию и форме, а также физическим свойствам. Кровоостанавливающие средства и повязки можно классифицировать и в зависимости от их механизма действия, формы средства, механизма доставки и типа раны. Они классифицируются на концентраты факторов, прокоагулянты и мукоадгезивы, а также на активные гемостатики, механические гемостатики и герметики.*

***Ключевые слова:** кровотечение, гемостаз, гемостатики местного действия, прокоагулянты, мукоадгезивы, активные гемостатики, механические гемостатики, герметики.*

## LOCAL HEMOSTATIC PREPARATIONS IN MODERN SURGICAL PRACTICE

Yu.O. Charyev, E.M. Askerov, T.S. Ryzhova, M. M. Muravlyantseva

Tver State Medical University

**Summary.** For many centuries, one of the main problems of surgical practice has been reoperative complications, leading among which are purulent-infectious and hemorrhagic. Uncontrolled massive bleeding significantly aggravates the patient's condition in the postoperative period and can be accompanied by severe hemodynamic disorders, which, without timely correction, lead to severe life-threatening conditions. However, over the past decades, there has been significant progress in this area, which is associated with the widespread introduction of various hemostatic agents into surgical practice, which directly or indirectly stimulate the hemostatic system and contribute to a faster and more effective stopping of bleeding. Hemostatics are classified into local and systemic agents.

Topical hemostatics realize their effect directly in the area of application and the source of bleeding and are represented by a large number of various compounds, materials and their combinations, which differ not only in the mechanism of action, the presence or absence of biologically active components of hemostasis in their composition, but also in the state of aggregation and form, as well as physical properties. Hemostatic agents and dressings can also be classified according to their mechanism of action, the form of the agent, the mechanism of delivery, and the type of wound. They are classified into factor concentrators, procoagulants and mucoadhesives, as well as active hemostatics, mechanical hemostatics and sealants.

**Key words:** bleeding, hemostasis, local hemostatics, procoagulants, mucoadhesives, active hemostatics, mechanical hemostatics, sealants.

**Введение.** На протяжении многих веков одной из главных проблем хирургической практики являются переоперационные осложнения, которые значительно отягощают состояние пациента в послеоперационном периоде, увеличивают сроки госпитализации, а также материальные и финансовые затраты системы здравоохранения. В настоящее время ведущими послеоперационными осложнениями являются инфекционные и геморрагические осложнения [1, 2, 3].

Вопрос профилактики и лечения гнойно-инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) достаточно хорошо освещен. В современной хирургической практике широко применяются различные методы и средства, основанные на явлениях асептики и антисептики: современные методы и средства для дезинфекции и стерилизации хирургических инструментов, обработки рук хирурга и операционного поля, антибиотикопрофилактика, биологически активный шовный материал, содержащий

антибактериальные агенты и модифицированные способы обработки ран, в том числе позволяющие уменьшить болевые ощущения, вызываемые растворами антисептиков. Применение современных методик в последние десятилетия привело к значительному прогрессу в данном вопросе и позволило достичь минимальной частоты распространения послеоперационных инфекционных осложнений за всю историю хирургии [4-9].

Частота интра- и послеоперационных кровотечений в современной хирургической практике остается на достаточно высоком уровне и имеет место в 30% всех оперативных вмешательств. Массивные и неконтролируемые кровотечения приводят к значительному снижению объема циркулирующей крови (ЦОК) и запуску каскада патофизиологических изменений, которые на фоне продолжающегося кровотечения и отсутствия коррекции гемодинамики завершаются геморрагическим шоком, не редко осложненным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Данное состояние еще больше осложняется острой коагулопатией, развивающейся в следствие повреждения гликокаликса, высвобождения активатора тканевого плазминогена (tPA), истощением фибриногена и дисфункцией тромбоцитов, активации антикоагулянтных белков [10-14].

Однако, за последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в этой области, который связан с широким внедрением в хирургическую практику различных гемостатических средств, оказывающих прямое или косвенное стимулирующее влияние на систему гемостаза и способствующих более быстрой и эффективной остановке кровотечения [15-18].

**Результаты и их обсуждение.** Гемостатические средства – это обширная группа препаратов, которые оказывают прямое или косвенно действие на систему гемостаз, стимулируют свертывающую систему и/или ингибируют противосвертывающую систему, обеспечивая таким образом более быстрой и полной остановке кровотечения. Учитывая сложность течения и каскадность современной модели гемостаза гемостатические средства имеют очень большой разнообразие и представлены различными фармакологическими биологическими и синтетическими соединениями, а также их комбинациями, которые оказывают влияние на самые разные звенья гемостаза [12, 16, 17, 19].

Такое разнообразие гемостатических средств подразумевает наличие нескольких подходов к классификации данных препаратов. Согласно одной из наиболее распространённых гемостатики делятся на средства системного/резорбтивного и местного/локального действия [18].

В последние десятилетия наибольший интерес представляют топические гемостатики, которые реализуют свой эффект непосредственно в области нанесения и источника кровотечения. Кровоостанавливающие средства местного действия обеспечивают контроль кровотечения, в основном в сложных хирургических условиях или в случае если пациенты страдают врожденными или приобретенными коагулопатиями. Каждая категория кровоостанавливающих средств местного действия обладает собственными свойствами, что позволяет использовать их в различных обстоятельствах. Так ряд соединений обеспечивает ускорение процесса коагуляции и формирования фибринового сгустка за наличия в своем составе в качестве действующих веществ компонентов гемостаза. Другая категория местных гемостатиков не содержит в своем составе биологически активных соединений, но обладает специфическими физическими свойствами, которые позволяют им имитировать определенные этапы гемостаза. Наибольший интерес и распространение имеют комбинированные препараты, включающие свойства обеих групп [16, 20, 21].

Таким образом, существует несколько подходов к классификации местных гемостатических средств: по агрегатному состоянию и форме местные гемостатики классифицируются на бинты, марли, губки, порошки, гели, пасты, пены, растворы и частицы; по основному материалу изготовления, на гемостатики на основе коллагена, целлюлозы, желатина, хитозана и синтетических полимерных материалов; по наличию и отсутствию дополнительных химически активных веществ, являющихся компонентами гемостаза или оказывающими на него косвенное действие [20, 21].

Однако, несмотря на это ко всем местным гемостатикам предъявляют ряд общих требований. Идеальный топический гемостатик должен обеспечивать быстрый и эффективный гемостаз (менее 1 минуты), предотвращать кровотечение при выполнении дальнейших манипуляций, демонстрировать высокую биосовместимость и биобезопасность, быть удобным в использовании, хорошо прилегать к раневой поверхности, быть атравматичным, а также обладать высокой абсорбционной способностью, антисептическим действием. При этом гемостатик не должен вызывать раздражения в месте нанесения и реабсорбировать. Также желательно, чтобы гемостатик обладал местным стимулирующим действием на раневой процесс, хорошо удалялся или был биоразлагаем [19, 22-24].

Кровоостанавливающие средства и повязки можно классифицировать и в зависимости от их механизма действия, формы средства, механизма доставки и типа раны. Они классифицируются как концентраты факторов, прокоагулянты или мукоадгезивы [16].

Концентраты факторов в основном представлены препаратами цеолита, микропористого кристаллического алюмосиликата, инертного вулканического минерала или

сметита, неметаллического глинистого минерала, состоящего из силиката натрия, кальция и алюминия, который действует путем концентрации клеточного и белкового компонентов крови и абсорбции большого количества воды из крови, тем самым способствуя образованию сгустка. Проконгулянты усиливают коагуляцию, обеспечивая высокую локальную концентрацию факторов свертывания. В состав таких соединений очищенный человеческий фибриноген, тромбин, кальций и XIII фактор и ряд других факторов, расположенных на специально полимерной матрице, обеспечивающей доставку агентов к источнику кровотечения. Мукоадгезивные агенты представлены продуктами на основе хитозана. Хитозан является полимером, полученным из хитина ракообразных, и представляет собой сложный биоразлагаемый углевод. Хитозан не обладает внутренними кровоостанавливающими свойствами и поэтому действует независимо от системы свертывания крови. Его гемостатические свойства обусловлены прямым электростатическим взаимодействием между отрицательно заряженными клеточными мембранами эритроцитов и положительно заряженным хитозаном. Мукоадгезивные агенты прочно прилегают к тканям и физически закрывают кровотокающие раны [16].

С практической точки зрения наиболее удобна классификация, согласно которой топические гемостатики делятся на активные гемостатики, механические гемостатики и герметики [17].

Активные гемостатики содержат в своем составе биологически активные вещества, такие как фибриноген и тромбин и соответственно оказывают прямое стимулирующее действие на систему гемостаза. Кроме того, они выступают в качестве средств заместительной терапии и поэтому показывают хорошую эффективность у пациентов с врожденной или приобретенной коагулопатией. Данная группа гемостатиков обычно представлена двумя лекарственными формами: клеи и пластыри. Активные гемостатики из-за их гемостатического и адгезивного герметизирующего действия иногда называют адгезивными [17,18].

Учитывая, что в состав активных гемостатиков входят тромбин и/или фибрин механизм их действия направлен на заключительные стадии гемостаза. Под действие тромбина происходит активация фибриногена с образованием фибрин-мономера, который после полимеризации с участием XIII фактора свертывания укрепляет первичный тромб и способствует образованию «красного тромба» или фибринового сгустка. Кроме того, за счет взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов фибриноген способствует их активации и агрегации с еще большим уплотнением тромба [19, 25, 26].

Жидкие фибриновые адгезивы можно использовать в качестве дополнительного средства контроля кровотечения после проведения хирургического гемостаза.

Пенофибриновые клеи более удобны в случаях если имеется глубокая рана с неровной поверхностью. При этом клеи не обладают провоспалительной активностью, не вызывают некрозизации тканей некроза тканей. Кроме того, они биоразлагаемы. Фибриновые пластыри в отличии от жидких клеев имеют стабильную структуру и поэтому обеспечивают не только гемостатические эффект, но и выполняют механическую функцию. Такие свойства способствуют более плотному прилеганию материала к кровоточащим тканям [27, 28, 17, 18].

Механические кровоостанавливающие средства содержат в своем составе окисленную целлюлозу, желатин, коллаген, которые не являются компонентами гемостаза, но при сохранении его функциональной целостности стимулируют активации и агрегации тромбоцитов, а также абсорбируют большое количество жидкости, образуя таким образом особую матрицу в области кровотечения, которая способствует активации внешнего пути свёртывания. Таким образом механические гемостатики влияют на систему гемостаза косвенно и не эффективны при коагулопатиях [16, 17, 29].

Особый интерес представляют герметики, которые также не содержат в своем составе биологическиактивных компонентов гемостаза, но эффективны как при нормальном течении гемостаза, так и при коагулопатиях. Такой эффект обеспечивается специфическим механизмом действия. Герметики не влияют на систему гемостаза, а образуют с окружающими тканями прочные ковалентные связи препятствуя таким образом току крови. Различают герметики на основе фибрина, полиэтиленгликоля (ПЭГ), альбумина с глутаральдегидом и цианоакрилата. Соответственно эти материалы отличаются друг от друга механизмом действия, показаниями и противопоказаниями. В качестве гемостатических средств наиболее распространены герметики на основе фибрина, полиэтиленгликоля (ПЭГ) и альбумина, которые эффективны в качестве дополнительной меры для улучшения гемостаза при анастомозах сосудов [16-18, 30].

В отдельную группу гемостатических средств выделяют гемостатические повязки, которые представляют собой особый вид раневых покрытий. Такие современные раневые покрытия реализуют свой гемостатический эффект как за счет физических свойств - высокая абсорбционная способность, механическое сдавление сосудов области кровотечения, так и за счет наличия в своем составе активных гемостатических агентов, которые дополнительно оказывают стимулирующее влияние на систему гемостаза [18, 31, 32].

Кроме того, особый интерес среди местных гемостатических средств вызывают препараты, которые обладают антибактериальным эффектом за счет наличия в своем составе различных антисептиков и антибиотиков, препятствующих колонизации послеоперационной раны. А их сочетание с другими мерами, такими как соблюдение правил асептики и

антисептики, профилактическая антибактериальная терапия, использование антибактериального шовного материала, позволяет достигнуть значительных успехов в профилактике хирургической инфекции [4, 33-35].

**Заключение.** Одной из нерешенных проблем современной хирургической практики являются кровотечения, сопровождающие хирургические вмешательства. В настоящее время одним из эффективных способов решения данной проблемы является использование местных гемостатических средств, которые не оказывают системного действия на организмы и обеспечивают быстрый и эффективный гемостаз.

Топические гемостатики представлены большим количеством разнообразных соединений и материалов, также их комбинациями, которые отличаются не только по механизму действия, наличию или отсутствию в своем составе биологически активных компонентов гемостаза, но и по агрегатному состоянию и форме, а также физическим свойствам. Однако, в настоящее время идеального гемостатика не существует, поэтому продолжают активные работы по поиску более совершенных местных гемостатиков.

#### **Список литературы.**

1. *Ghadimi K., Levy J.H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. Br J Anaesth. 2016. 3. 18-30. DOI: 10.1093/bja/aew358.*
2. *Babik B., Fazakas J., Matusovits A. et al. Lépéskényszerben – új feladatok az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásában [Forced steps for making improvements in severe perioperative haemorrhage]. Orv Hetil. 2019. 160(6). 203-213. DOI: 10.1556/650.2019.31317.*
3. *Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов // Вестник Ивановской медицинской академии. 2021. №. С. 54-58.*
4. *Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии / Е.М. Мохов, И.В. Любский, А.Н. Сергеев, А.М. Морозов, В.А. Кадыков, Э.М. Аскеров, О.В. Пельтихина, К.И. Хорак // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. № 12(3). С. 193-198.*
5. *Современные средства для обработки рук хирурга и операционного поля (обзор литературы) / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Г.А. Дубатов, Н.А. Сергеев, С.В. Жуков, Т.С. Рыжова, К.И. Хорак // Дезинфекционное дело. 2020. № 4(114). С. 41-50.*
6. *Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И. Модернизированный способ обработки ран приказ №920 от 02.10.2019 о депонировании рукописи НОУ-ХАУ под №01-137.*

7. *Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Булохова В.Н. Метод промывания ран приказ №916 от 02.10.2019 о депонировании рукописи НОУ-ХАУ под №01-133.*
8. *О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы) / А.М. Морозов, С.В. Жуков, М.А. Беляк, Ю.Е. Минакова, И.Г. Протченко // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 2. С. 62-68.*
9. *Об экономической составляющей проведения предоперационной антибиотикопрофилактики / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Э.М. Аскеров, В.А. Кадыков, С.В. Жуков, А.Н. Пичугова, К.И. Городничев, М.А. Беляк // Врач. 2021. № (7). С. 74-78.*
10. *Keller M. Perioperative Gerinnungsstörungen: Diagnostik und Therapie [Perioperative Bleeding Disorders: Diagnostics and Treatment]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2019. 54 (6). 386-401. DOI: 10.1055/a-0757-2375.*
11. *Системные гемостатические и протромботические эффекты фибриномера в эксперименте при дозированной травме печени / А.П. Момот, В.М. Вдовин, И.И. Шахматов, И.Г. Толстокоров, Д.А. Орехов, В.О. Шевченко, Н.А. Лычёва, А.В. Кудинов, Г.Г. Белозерская, В.И. Киселёв // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. С. 6–12.*
12. *Земляной А.Б. Средство местного гемостаза — текучая активная гемостатическая матрица // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. №5. С. 104-115.*
13. *Феськов А.Э., Соколов А.С, Солошенко С.В. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана. 2017. № 2 (81). С. 95-98.*
14. *Lier H., Bernhard M., Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. Anaesthesist. 2018. 67 (3). 225-244. DOI: 10.1007/s00101-018-0411-z.*
15. *Змачинский, В.А., Цвирко Д.Г, Дмитриев В.В. Алгоритм гемостатической терапии при острой кровопотере // Медицинские новости. 2016. № 12. С. 23–26.*
16. *Chiara O., Cimbanassi S., Bellanova G. et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. BMC Surg. 2018. 18(1). 68. DOI: 10.1186/s12893-018-0398-z. PMID: 30157821; PMCID: PMC6116382.*
17. *Huang L., Liu G.L., Kaye A.D. et al. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. Adv Ther. 2020; 37(10). 4132-4148. DOI:10.1007/s12325-020-01467-y.*
18. *Tompeck A.J., Gajdhar A.U.R., Dowling M. et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. J Trauma Acute Care Surg. 2020. 88(1). e1-e21. DOI:10.1097/TA.0000000000002508.*



19. Wang X.X., Liu Q., Sui J.X. et al. Recent Advances in Hemostasis at the Nanoscale. *Adv Healthc Mater.* 2019. 8(23). e1900823. DOI: 10.1002/adhm.201900823.
20. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res.* 2020. 7(1). 13. DOI: 10.1186/s40779-020-00241-z.
21. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств / В.А. Липатов, М.П. Еришов, К.А. Сотников, А.А. Ушанов, Н.В. Новикова, Ю.Е. Константинова // *Innova.* 2016. № 2(3). С. 64–69.
22. Wang L., You X., Dai C. et al. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management. *Biomater Sci.* 2020. 8(16). 4396-4412. DOI: 10.1039/d0bm00781a.
23. Основные принципы гемостаза в эндоскопической трансназальной хирургии образований хиазмальной области / А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, Е.Ю. Надеждина // *Нейрохирургия.* 2017. №4. С. 3–10.
24. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев, Г.А. Дубатов, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов, О.В. Пельтихина // *Сибирское медицинское обозрение.* 2020. № 3(123). С. 54-60.
25. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019. 186(1). 24-36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
26. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation [published correction appears in *Br J Anaesth.* 2017. 119(6):1245. DOI: 10.1093/bja/aew328.
27. Применение препарата Тахокомб при лапароскопических операциях / И. Франко, Б.Н. Башанкаев, Б.Т. Юнусов, В.А. Алиев, К.Б. Шавгулидзе, И.Ж. Лория, О.А. Григорьева // *Эндоскопическая хирургия.* 2017. № 23(6). С. 19-24. DOI: 10.17116/endoskop201723619-24.
28. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов / Г.А. Бондарев, В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов, А.Р. Саакян // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020. № (8). С. 61-68. DOI: 10.17116/hirurgia202008161.
29. Wagenhäuser M.U., Mulorz J., Ibing W. et al. Oxidized (non)-regenerated cellulose affects fundamental cellular processes of wound healing. *Sci Rep.* 2016. 6. 32238. DOI:10.1038/srep32238. PMID:27557881; PMCID:PMC4997603.
30. Novotny R., Hlubocký J., Mitáš P. et al. Fibrin sealants in cardiac surgery: The last five years of their development and application. *Adv Clin Exp Med.* 2018. 27(6). 857-862. DOI:10.17219/acem/68981. PMID:29938935.

31. Julien C., Chauvin A., Didelot N. et al. *Pansements hémostatiques procoagulants et hémorragies [Procoagulant hemostatic dressings and hemorrhages]*. Rev Infirm. 2021. 70(273). 23-26. DOI:10.1016/j.revinf.2021.06.006. PMID:34446230.
32. *Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев, Г.А. Дубатов, С.В. Жуков, К.И. Городничев, М.М. Муравлянцева, Д.Д. Сухарева // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 167.*
33. *Современный подход к антибактериальной терапии в практике хирурга / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Э.М. Аскеров, С.В. Жуков, Н.С. Новикова, М.А. Беляк, Е.А. Соболев // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021. № 2(50). С. 79-86.*
34. *Возможности местной антимикробной профилактики гнойно-воспалительных осложнений при операциях по поводу абдоминальной хирургической инфекции / А.Н. Сергеев, Е.М. Мохов, Н.А. Сергеев, А.М. Морозов // Нестираемые скрижали: cencus et cetera. 2020. 451-454.*
35. *Профилактика инфекции области хирургического вмешательства / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, С.В. Жуков, А.Д. Морозова, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов, М.А. Беляк, К.И. Хорак, В.Ф. Думанов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 198.*