

© Коллектив авторов, 2015

УДК 616-005.1-08:612.015.46::547.458.8:612.08

А. Р. Таркова¹, А. М. Чернявский¹, И. А. Григорьев^{1, 2}, С. В. Морозов²,
В. И. Родионов², Н. И. Кравченко¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МЕСТНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения РФ (руков. — академик РАН А. М. Караськов);

² Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова (врио руков. — проф. Е. Г. Багрянская), Сибирское отделение Российской академии наук

Ключевые слова: кровотечение, гемостаз, окисленная целлюлоза

Введение. Периперационные кровотечения — самые драматические осложнения, являющиеся предиктором неблагоприятного исхода в хирургии, в частности в кардиохирургии [13]. По данным мировой литературы, послеоперационное кровотечение достоверно увеличивает 30-дневную летальность [9] и значительно ухудшает течение послеоперационного периода [10]. Вынужденное переливание донорской крови увеличивает частоту возникновения острой почечной недостаточности, тромботических и тромбоэмболических осложнений, инсультов, инфарктов миокарда, синдрома острого посттрансфузионного повреждения легких [12], а возникающая зачастую посттрансфузионная иммуномодуляция увеличивает вероятность развития нозокомиальной инфекции и сепсиса [15]. Кроме того, переливание донорской крови является независимым фактором риска увеличения заболеваемости, смертности и послеоперационных затрат лечебного учреждения у кардиохирургических пациентов [13]. Таким образом, в хирургической практике все внимание должно быть направлено на остановку кровотечения в максимально короткие сроки и, как следствие, избежание переливания аллоген-

ной крови для минимизации посттрансфузионных осложнений и улучшения прогноза у послеоперационных больных.

Методы остановки кровотечения можно условно разделить на механические, химические, физические (термические) и биологические. Все методы оказывают как положительное, так и отрицательное влияние на ткани и на организм в целом. Так, неблагоприятный эффект диатермокоагуляции на паренхиму почки был выявлен в работе J.J. Murphy и соавт. [1]. В связи с этим в хирургической практике широко используются местные гемостатики, которые обладают адгезивными свойствами, вызывают вазоконстрикцию и могут быть использованы при диффузной кровоточивости. Среди большого разнообразия гемостатических материалов местного действия интерес вызывают препараты на основе окисленной целлюлозы (ОЦ), которые, помимо выраженной гемостатической активности и вышеописанных свойств, являются биосовместимыми и биodeградируемыми. На мировом рынке гемостатики на основе ОЦ представлены в различных физических формах — марля, порошок, вата и др.

Наиболее известным и широко используемым в медицине материалом местного действия на основе ОЦ является гемостатическая марля «Surgicel» («Ethicon, Johnson & Johnson», США),

Сведения об авторах:

Таркова Александра Романовна (e-mail: artarkova@mail.ru), Чернявский Александр Михайлович (e-mail: amchern@mail.ru), Григорьев Игорь Алексеевич (e-mail: grig@nioch.nsc.ru), Кравченко Никита Игоревич (e-mail: nikita_ess@mail.ru), Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

Морозов Сергей Владимирович (e-mail: morozov@nioch.nsc.ru), Родионов Владимир Иванович (e-mail: virod@nioch.nsc.ru), Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова, Сибирское отделение Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

которая находит применение практически во всех областях хирургии [3]. Но несмотря на доказанную гемостатическую эффективность, препарат «Surgicel» имеет некоторые недостатки: отмечены случаи неверной интерпретации, по данным компьютерной томографии [16], в послеоперационном периоде фрагментов гемостатической марли в качестве послеоперационных абсцессов и рецидивов опухолей. Подобные сообщения встречаются в урологии [4], общей хирургии [17], гинекологии [7]. Отрицательным моментом является и высокая стоимость данного препарата. В связи с этим большой интерес представляет изучение альтернативных физических форм гемостатиков на основе ОЦ, в частности, формы порошка.

По данным исследований [2], преимущество порошка над марлей заключается в том, что при снижении индекса кристалличности и степени полимеризации окисленной целлюлозы, возникающих за счёт интенсивного размола целлюлозы, происходит увеличение площади отрицательно заряженной поверхности ОЦ, инициирующей активацию внутреннего и внешнего пути свертывания крови, а усиленное набухание частиц порошка ОЦ при контакте с плазмой крови приводит к снижению кислотности и, следовательно, к усилению гемостатических свойств [21]. Несовершенство физической формы наиболее широко применяемой в различных областях хирургии гемостатической марли «Surgicel», активное развитие импортозамещающих технологий открывают перспективы для создания отечественных гемостатических материалов местного действия на основе ОЦ в форме порошка.

Цель нашего исследования — экспериментальная оценка эффективности отечественных гемостатических препаратов на основе ОЦ в форме порошка и марли в сравнении с известным на мировом рынке препаратом «Surgicel».

Материал и методы. Эксперименты по сравнению гемостатической активности препарата «Surgicel», гемостатической марли и гемостатического порошка проводили на 48 белых крысах линии Wistar обоего пола массой (390 ± 20) г. Животные были разделены на 3 группы (по 16): 1-я группа «Марля» (группа с применением исследуемой гемостатической марли), 2-я — «Порошок» (с применением гемостатического порошка), 3-я группа «Surgicel» (с применением гемостатической марли «Surgicel»), контрольная. Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» № 1045–73 от 06.04.1973 г., а также № 1179 от 10.10.1983 г. МЗ СССР, № 267 от 19.06.2003 г. МЗ РФ, «Правилам по

обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (г. Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

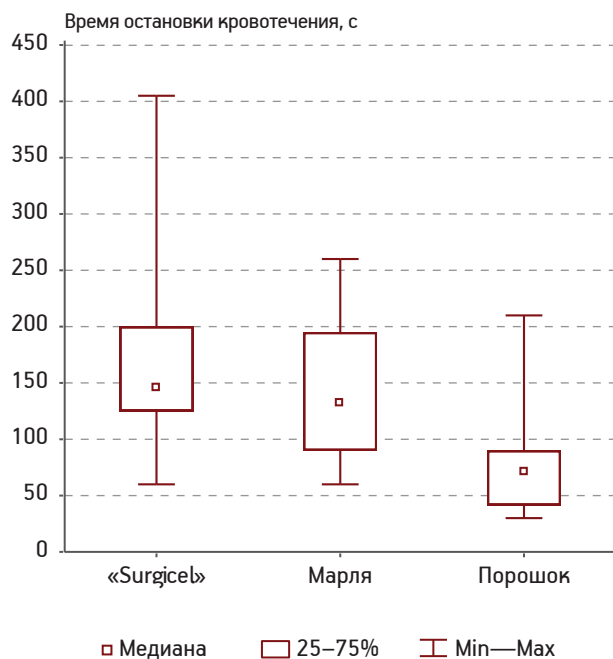
Исследуемые гемостатические материалы в виде марли (салфетка размером 35×35 мм) и порошка были получены в результате окисления целлюлозы действием оксида азота в газовой фазе и инертном растворителе соответственно [11]. Содержание карбоксильных групп в полученных образцах монокарбоксицеллюлозы было определено кальций-ацетатным методом и составило 20–21%. Содержание связанного азота в монокарбоксицеллюлозе не превышало 0,5%. Биологические испытания образцов окисленной целлюлозы были проведены после их стерилизации с использованием гамма-излучения.

Операции проводили под внутримышечным наркозом (золетил 0,5 мг/кг). Крысам выполняли верхнесрединную лапаротомию, в рану выводили левую долю печени. Сравнение гемостатической активности проводили путем нанесения резаной раны (длина 10 мм, глубина 3 мм) на левую долю и аппликации к раневой поверхности гемостатических материалов в зависимости от принадлежности лабораторного животного к соответствующей группе. Критерием проявления гемостатических свойств у исследуемых материалов считали уменьшение времени остановки кровотечения в сравнении с контрольной группой. Время остановки кровотечения определяли по прекращению истечения крови после очередного снятия гемостатического материала с поверхности раны. Через 15 мин после окончательной остановки кровотечения операционную рану ушивали наглухо, и животных выводили из наркоза. Наблюдение за животными осуществляли в течение 7 сут после эксперимента.

Полученные данные были обработаны статистически с вычислением медианы, стандартных отклонений и достоверности различий ($p < 0,05$). Значимость статистических различий между группами оценивалась с помощью критерия Крускала—Уоллиса.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных экспериментов установлено, что медиана времени остановки кровотечения в группе «Марля» составила $(120 \pm 59,9)$ с, в группе «Порошок» — $(73 \pm 46,8)$ с, а в группе «Surgicel» — $(142 \pm 77,4)$ с (рисунк). Достоверность различий медиан, рассчитанная с использованием критерия Крускала—Уоллиса, продемонстрировала статистически значимую разницу между группами «Порошок» и «Surgicel» ($p = 0,0007$) и группами «Порошок» и «Марля» ($p = 0,004$). Между группами «Марля» и «Surgicel» полученная разница статистически незначима ($p = 1,0$).

Несмотря на отсутствие статически значимой разницы между медианами времени остановки кровотечения в группах «Марля» и «Surgicel», при моделировании кровотечения установлено, что исследуемая марля, в сравнении с материалом «Surgicel», благодаря более плотной структуре ткани лучше впитывает кровь. Подобная меха-



Время остановки кровотечения исследуемыми местными гемостатическими препаратами

ническая остановка кровотечения позволяет существенно уменьшить объем кровопотери в ходе эксперимента. При аппликации гемостатической марлей и препаратом «Surgicel» происходит пропотевание крови сквозь редкие волокна материала и истечение ее на поверхность печени. При использовании исследуемого гемостатического порошка происходит его моментальная адгезия к краям раны, в результате чего наступает остановка кровотечения с наименьшей среди исследуемых материалов кровопотерей.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что гемостатический порошок обладает более выраженной гемостатической активностью в сравнении с гемостатической марлей и препаратом «Surgicel».

В мировой литературе описаны примеры успешного использования гемостатических материалов в форме порошка в экспериментальных и клинических исследованиях в нейрохирургии, оториноларингологии, онкохирургии, эндоскопической хирургии и пр. В качестве гемостатического агента в исследованиях используются матрицы на основе полисахаридов, коллагена, желатина, хитозана, тромбина и др. [14, 18, 19]. Так, например, A.H.L. Yau и соавт. [20] в своем исследовании, изучая эффективность и механизм действия гемостатического неорганического порошка «Hemospray» («Cook Medical Inc., Winston-Salem», North Carolina, USA), установили, что гранулы «Hemospray» благодаря

высокой адгезивной способности хорошо прилипают к ране, создают прочный механический барьер, способствуют концентрации факторов свертывания в ране и, тем самым, останавливают кровотечение. В свою очередь, B. W. Bang и соавт. [6] сообщили об экспериментальных исследованиях порошка «EGF-endospray», содержащего эпидермальный фактор роста и разработанного для эндоскопической остановки желудочно-кишечных кровотечений. При моделировании кровотечения на лабораторных животных (кролики и мини-свиньи) порошок «EGF-endospray» доказал свою эффективность и был рекомендован авторами как перспективное гемостатическое средство для остановки кровотечений желудочно-кишечного тракта. G.V. Bochicchio и соавт. [8] опубликовали результаты 3-й фазы исследования «FINISH-3», суть которого заключалась в сравнении эффективности гемостатического порошка «Fibrocaps», состоящего из тромбина и фибриногена плазмы крови человека, и желатиновой губки в спинальной, сосудистой, гепатобилиарной хирургии и хирургии мягких тканей. Согласно представленным данным, «Fibrocaps» значительно уменьшает время кровотечения по сравнению с желатиновой губкой в исследуемых областях хирургии. Несмотря на большое количество исследований об успешном использовании мелкодисперстных форм гемостатиков, данных о применении порошков на основе окисленной целлюлозы практически нет. Единичные исследования посвящены гемостатикам, применяемым в основном в эндоскопической хирургии. При этом авторы подчеркивают не только выраженные гемостатические свойства данных материалов, но и акцентируют внимание на их быстрой адгезии, абсорбции и отсутствии синехий после применения, что является немаловажным, например, в оториноларингологии [5]. Все вышеизложенное позволяет нам говорить об актуальности проведения исследований в области разработки и усовершенствования гемостатических материалов местного действия на основе природных полимеров.

Выводы. 1. Установлено, что мелкодисперсная форма порошка позволяет увеличить площадь контакта молекул окисленной целлюлозы с кровью, тем самым усиливая гемостатические свойства данной формы.

2. Гемостатический порошок достоверно снижает время кровотечения в 2 раза по сравнению с гемостатической марлей и материалом «Surgicel».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Качмазов А.А., Жернов А.А. Методы гемостаза и применение препаратов из окисленной восстановленной целлюлозы при резекции почки // Экспер. и клин. уrol. 2010. № 4. С. 68–71.
2. Первушин Ю.В., Рогова С.Ш., Ковалевич Н.И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностики нарушений гемокоагуляции. Ставрополь, М.: Москва, 2009. С. 61.
3. Чернявский А.М., Григорьев И.А., Морозов С.В. и др. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы // Хирургия. 2014. № 8. С. 71–75.
4. Agarwal M.M., Mandal A.K., Agarwal S. et al. Surgicel granuloma: unusual cause of «recurrent» mass lesion after laparoscopic nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma // Urology. 2010. Vol. 76, № 2. P. 334–335.
5. Al-Shaikh S., Muddaiah A., Lee R.J. et al. Oxidized cellulose powder for haemostasis following sinus surgery: a pilot randomised trial // J. Laryngology & Otology. 2014. Vol. 128, № 8. P. 709–713.
6. Bang B.W., Maeng J.H., Kim M.K. et al. Hemostatic action of EGF-endospray on mucosectomy-induced ulcer bleeding animal models // Bio-medical materials and engineering. 2015. Vol. 25, № 1. P. 101–109.
7. Behbehani S., Tulandi T. Oxidized regenerated cellulose imitating pelvic abscess // Obst. Gynecol. 2013. Vol. 121. P. 447–449.
8. Bochicchio G.V., Gupta N., Porte R.J. et al. The finish-3 trial: a phase 3, international, randomized, single-blind, controlled trial of topical fibrocaps in intraoperative surgical hemostasis // J. Amer. Coll. Surg. 2015. Vol. 220, № 1. P. 70–81.
9. Christensen M.C., Dziewior F., Kempel A. et al. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia. 2012. Vol. 26, № 1. P. 46–51.
10. Christensen M.C., Krapf S., Kempel A. et al. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009. Vol. 138, № 3. P. 687–693.
11. Domb A.J., Kost J., Wiseman D.M. Oxidized cellulose: chemistry, processing and medical applications. Handbook of biodegradable polymers. Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 1997. P. 291–306.
12. Galance L.G., Dick A.W., Mukamel D.B. et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery // Surv. Anesthesiol. 2011. Vol. 55, № 6. P. 288–289.
13. Görlinger K., Shore-Lesserson L., Dirkmann D. et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesthes. 2013. Vol. 27, № 4. P. 20–34.
14. Lewis K.M., Atlee H., Mannone A. et al. Efficacy of hemostatic matrix and microporous polysaccharide hemospheres // J. Surg. Res. 2015. Vol. 193, № 2. P. 825–830.
15. Stokes M.E., Ye X., Shah M. et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients // BMC health services research. 2011. Vol. 11, № 1. P. 135.
16. Tam T., Harkins G., Dykes et al. Oxidized regenerated cellulose resembling vaginal cuff abscess // J. Soc. Laparoendosc. Surg. 2014. Vol. 18, № 2. P. 353.
17. Tefik T., Sanli O., Oktar et al. Oxidized regenerated cellulose granuloma mimicking recurrent mass lesion after laparoscopic nephron sparing surgery // Int. J. Surg. case reports. 2012. Vol. 3, № 6. P. 227–230.
18. Tschan C.A., Nie M., Schwandt E. et al. Safety and efficacy of microporous polysaccharide hemospheres in neurosurgery // Neurosurgery. 2011. Vol. 69. P. 49–63.
19. Valentine R., Athanasiadis T., Moratti S. et al. The efficacy of a novel chitosan gel on hemostasis and wound healing after endoscopic sinus surgery // Am. J. Rhinol. Filergy. 2010. Vol. 24, № 1. P. 70–75.
20. Yau A.H.L., Ou G., Galorport C. et al. Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding // Can. J. Gastr. Hepatol. 2014. Vol. 28, № 2. P. 72.
21. Zimnitsky D.S., Yurkshtovich T.L., Bychkovsky P.M. Synthesis and characterization of oxidized cellulose // J. Polymer Sci. Part A: Polymer Chemistry. 2004. Vol. 42, № 19. P. 4785–4791.

Поступила в редакцию 14.08.2015 г.

A.R.Tarkova¹, A.M.Chernyavskiy¹, I.A.Grigor'ev^{1, 2},
S.V.Morozov², V.I.Rodionov², N.I.Kravchenko¹

EFFICACY OF DIFFERENT FORMS OF LOCAL HEMOSTATIC MATERIALS BASED ON OXIDIZED CELLULOSE IN THE EXPERIMENT

¹ E.N.Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Pathology of Blood Circulation; ² N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

The bleeding of intraoperative period is one of the actual problem in surgery. There aren't any universal hemostatic means in spite of large variety of modern hemostatic methods. An experimental research studied the results of hemostatic activity of different forms of materials on the basis of oxidized cellulose (a gauze, a powder) as compared with their foreign analog (a hemostatic gauze «Surgicel»). Median of hemostasis time consisted of (120±59,9) and (73±46,8) s, in case of application of gauze and powder preparations, respectively. The rate of group using the hemostatic gauze «Surgicel» was (142±77,4) s. The authors made a conclusion on the basis of given research, that the hemostatic material based on oxidized cellulose (the powder form) showed a more expressed hemostatic activity and reliably twice reduced the time of hemostasis as compared with their analog forms of gauze (p<0,05).

Key words: bleeding, hemostasis, oxidized cellulose