



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 615.273.5.03

Сравнительная оценка эффективности и безопасности местных гемостатических средств в эксперименте

САМОХВАЛОВ И.М., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы
в отставке (igor-samokhvalov@mail.ru)¹
РЕВА В.А., кандидат медицинских наук, майор медицинской службы (vreva@mail.ru)¹
ДЕНИСОВ А.В., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы¹
ТЕЛИЦКИЙ С.Ю., кандидат медицинских наук, майор медицинской службы¹
АДАМЕНКО В.Н., подполковник медицинской службы¹
ЧУРКИН А.А.¹
ЮДИН А.Б., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы²
ЯБЛОКОВ И.П.²

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург

На модели бокового повреждения бедренной артерии свиней мы провели сравнительные испытания современных местных гемостатических средств (МГС): бинтов на основе хитозана «Целокс Гоз» (ЦГ), «Гемофлекс Комбат» (ГК), «ГемоБандаж» (ГБ), бинта на основе каолина «Комбат Гоз» (КГ), и обычного бинта 10 см × 3 м (контрольная группа). 25 животных были разделены поровну на 5 групп. После 45 с кровотечения из 6-мм бокового повреждения бедренной артерии применяли МГС с трехминутной внешней компрессией и сведением краев раны. В случае продолжения кровотечения выполняли перетампонаду раны вторым пакетом этого же МГС. Остановка кровотечения после применения первого пакета ни разу не зафиксирована в группе КГ, произошла у 1 из 5 животных в группах ЦГ и ГК и у 2 из 5 животных в группе ГБ и контрольной группе ($p > 0,05$). Применение двух пакетов МГС в группах ЦГ, ГБ и в контрольной группе было эффективно у 3 из 5 животных, а в группах КГ и ГК — у 2 из 5 животных ($p > 0,05$). Летальность между группами достоверно не отличалась. Таким образом, тампонада раны обычным бинтом в данной модели не менее эффективна для остановки кровотечения, чем современные МГС.

К л ю ч е в ы е с л о в а: кровотечение, местное гемостатическое средство, гемостаз, боевое повреждение, ранение магистральных сосудов.

Samokhvalov I.M., Reva V.A., Denisov A.V., Telitskii S.Yu., Adamenko V.N., Churkin A.A., Yudin A.B., Yablokov I.P. — Comparative evaluation of effectiveness and safety of the local hemostatic agents in the experiment. On the model side damage the femoral artery of pigs we performed a comparative test of modern local hemostatic agents (LHA): bandages on the basis of chitosan «Tseloks Goz» (TG), «Gemofleks Combat» (GC), «GemoBandazh» (GB) bandages on kaolin-based «Combat Goz» (CG), and the usual bandage 10 cm × 3 m (control group). 25 animals were divided equally into 5 groups. After 45 seconds of bleeding from 6-mm side wound of femoral artery was used LHA with a three-minute external compression and wound edges approximation. In the case of the continuation-bleeding wounds performed re-tamponade with the second package of the LHA. Hemostasis after applying the first packet never recorded in the CG group, occurred in 1 out of 5 animals in the groups TG and GC, 2 of 5 animals in the group GB and the control group ($p > 0,05$). Application of two packages LHA in the TG group, GB and the control group was effective in 3 of 5 animals and in groups CG and GC — in 2 of 5 animals ($p > 0,05$). Mortality did not differ significantly between the groups. Thus, the conventional bandage wound with ordinary tamponade in this model is not less effective than current LHA.

К е y w o r d s: bleeding, local hemostatic agent, hemostasis, combat injury, major vessels injury.

Продолжающееся наружное кровотечение является одной из основных причин смерти раненых на догоспитальном этапе [1, 6]. Опыт последних вооруженных конфликтов показал, что около

90% этих раненых погибли на догоспитальном этапе, в основном вследствие неоказания или неадекватного оказания им первой помощи [5, 6]. Из их числа 25% смертей можно было предотвратить [1, 6].



За последнее десятилетие наряду с кровоостанавливающим жгутом и давящей повязкой заслуженное место в ряду эффективных средств догоспитального гемостаза заняли *местные гемостатические средства* (МГС) [3, 9]. Они находят все более широкое применение как в мирное, так и в военное время, заменяя стандартные средства остановки кровотечения. Основной точкой приложения МГС являются интенсивные наружные кровотечения из ран любой локализации, особенно из ран смежных областей. При этом зачастую в условиях прямого боевого контакта аппликация МГС производится в любую рану, даже с небольшим кровотечением [11].

Хотя в настоящее время МГС производят в основном зарубежные компании, список отечественных средств год от года расширяется. Среди российских аналогов основными являются медицинские изделия Гемостоп (ФГУП НПЦ «Фармзащита») на основе синтетического цеолита, Гемофлекс® Комбат (ООО «Инмед») и Гемохит® (ООО «Лекарекс») на основе хитозана. При всем многообразии МГС на территории РФ в настоящее время зарегистрированы и разрешены к применению только вышеуказанные препараты и Celox® (MedTrade, Великобритания). Высокие требования, предъявляемые к вложениям комплектно-табельного оснащения медицинской службы Вооруженных Сил РФ, предполагают организацию всесторонней оценки их эффективности и безопасности на моделях боевых повреждений.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности ряда современных МГС.

Материал и методы

На 25 разнополых свиньях (65% – самки) крупной белой породы, массой $76,4 \pm 7,4$ кг, проведена серия острых экспериментов. Работа с животными проводилась в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для

экспериментов и в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Все животные были последовательно и поровну распределены в одну из 5 групп в зависимости от вида применяемого МГС. В список исследуемых МГС вошли препараты, эффективность которых была ранее многократно доказана как в эксперименте, так и в клинике [9–11]: группа № 1 – Z-образно уложенный бинт «Целокс Гоз» (далее ЦГ) на основе хитозана (Великобритания); № 2 – бинт «Комбат Гоз» (далее КГ) на основе каолина (США); № 3 – «Гемофлекс Комбат» (далее ГК) на основе хитозана (Россия); № 4 – «ГемоБандаж» (далее ГБ) на основе хитозана (Тайвань); № 5 – обычный бинт 10 см × 3 м (контрольная группа, далее – контроль).

Методика эксперимента подробно описана в работе Б.Хеирабади и соавт. [8], а ее модификация была опубликована в одной из наших предыдущих работ [2]. Животных анестезировали и после доставки в операционную выполняли трахеотомию с последующей интубацией и поддержанием анестезии 2–3 об. % изофлурана. Открыто катетеризировали правую *бедренную артерию* (БА) для мониторинга *артериального давления* (АД), заборов артериальной крови и последующей ангиографии, а также устанавливали катетер 18G в ушную вену для *инфузионной терапии* (ИТ). Доступ к правой БА использовали для пункционного забора проб крови из бедренной вены.

В левой паховой области выполняли разрез длиной 10 см, после полного пересечения приводящей мышцы выделяли БА на протяжении 5 см (рис. 1а, с. 4 вклейки). На артерию с помощью спрея наносили 10% раствор лидокаина для устранения спазма. Измеряли диаметр БА и после атравматичного проксимального и дистального пережатия артерии с помощью выкусывателя сосудистой стенки (Б.Браун Медикал, Германия) выполняли артериотомию с диаметром отверстия 6 мм (рис. 1б, с. 4 вклейки). Снимали зажимы и после 45 с свободного кровотечения (кровь собирали с помощью хи-



ругического аспиратора) применяли различные МГС согласно инструкции с последующей компрессией в течение 3 мин. Тампонирование раны во всех случаях осуществляли прицельно к зоне повреждения артерии. Поверх раны для сведения ее краев накладывали клипсу IT Clamp (Канада) (рис. 1в, с. 4 вклейки).

В случае возобновления кровотечения в первые 5 мин наблюдения рану перетампонировали вторым пакетом МГС. Спустя 5 мин после применения МГС начинали инфузию теплого раствора Рингера со скоростью, достаточной для поддержания среднего АД на уровне не ниже 55 мм рт. ст. При достижении целевого показателя инфузию приостанавливали. В течение 180 мин вели наблюдение за подтеканием крови из раны (аспирировали и взвешивали) и мониторировали основные витальные функции. По окончании срока наблюдения, под рентгеноскопическим контролем выполняли ангиографию левой нижней конечности на предмет проходимости поврежденной артерии и дистальной эмболии. Далее выполняли тест на определение устойчивости гемостаза с помощью пятикратного разгибания и сгибания поврежденной конечности.

Животных выводили из эксперимента внутривенным введением концентрированного раствора хлористого калия. При неостановленном кровотечении смерть констатировали при остановке кровообращения, а также при устойчивом (не менее 2 мин) снижении EtCO_2 ниже 15 мм рт. ст. и среднего АД ниже 20 мм рт. ст.

Для оценки гемостатического эффекта исследуемых образцов МГС использовались следующие критерии: 1) результативность временной остановки кровотечения через 5 мин (первичная остановка кровотечения) и через 180 мин после снятия компрессии с раны (вторичная остановка кровотечения); 2) время кровотечения (продолжительность подтекания крови из раны после наложения клипсы на кожу); 3) общий объем вторичной кровопотери; 4) общий объем ИТ; 5) пери- и интраоперационные по-

казатели гемодинамики; 6) выживаемость в течение 3 ч. Для оценки безопасности применения МГС проведен анализ ангиограмм поврежденной конечности.

Газовый состав артериальной крови изучали на аппарате VetScan i-STAT (Абаксис, США) в трех контрольных точках: фон, через 1 и 3 ч после применения МГС. Клинический анализ крови на ветеринарном гемоанализаторе Abacus Junior 30 (Diatron, Австрия) выполняли до начала и перед окончанием эксперимента.

Количественные данные представлены в виде значений средних величин (\pm стандартное отклонение). Сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических методов статистики. Для анализа связанных выборок между группами использовали дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Сбор и обработку информации проводили с помощью программных продуктов Microsoft® Excel 2010 и GraphPad Prism 6.0.

Работа выполнена в рамках договора № 16/13/2 от 21 апреля 2016 г. на проведение научно-исследовательской работы сотрудниками ВМедА им. С.М.Кирова на базе ГосНИИИ ВМ.

Результаты и обсуждение

По массе животных, диаметру БА, фоновым показателям среднего АД, показателям красной крови и кислотно-основного состояния достоверных отличий между группами не было. Средний диаметр БА составил $5,0 \pm 0,8$ мм. За 45 с кровотечения животные теряли разное количество крови, что во многом зависело от исходного АД, которое было незначимо выше в группе КГ (130 ± 8 мм рт. ст.). Максимальный объем кровопотери зафиксирован для группы КГ (849 ± 341 мл), минимальный – для группы ГБ (374 ± 137 мл; между этими группами $p=0,016$). Через 45 с происходило значимое снижение АД с последующей стабилизацией и восстановлением на фоне проводимой ИТ (рис. 2). Сходная картина кривых АД между группами объясняется необходимостью поддержания минималь-



ного среднего АД для компенсации продолжающегося кровотечения. За весь последующий период наблюдения животные в среднем потеряли одинаковый объем крови: от 393 ± 500 мл в группе ГБ до 724 ± 765 в группе ЦГ.

Только в группе ЦГ (в начале эксперимента) для временной стабилизации гемодинамики проводилась инотропная поддержка: трем из 5 животных в случае критического снижения АД вводили мезатон в дозе 11 мг, 6 мг и 0,2 мг. В одном из этих случаев в результате резкого подъема АД на фоне стабильного гемостаза отмечено возобновление кровотечения, что несколько исказило результаты вторичной кровопотери и ИТ. Объем ИТ, однако, достоверно не отличался между группами: ЦГ — 1940 ± 1623 мл, КГ — 140 ± 167 мл, ГК — 1920 ± 1886 мл, ГБ — 1450 ± 2080 мл, контроль — 1610 ± 2559 .

Несмотря на то что животным группы КГ была проведена минимальная инфузия растворов по сравнению с другими группами, это не было связано с его высокой эффективностью. Наоборот, после применения первого пакета данного МГС кровотечение ни разу не было остановлено (рис. 3). Наилучшие результаты были получены в группе ГБ и в контрольной группе (2 из 5 в обеих группах), однако достоверных отличий выявлено не было.

Применение двух (или одного, если второй не требовался) пакетов МГС в группах ЦГ, ГБ и в контрольной группе было эффективно (сформировался первичный гемостаз) у 3 из 5 животных, а в группах КГ и ГК — у 2 из 5 животных, что также достоверно не отличалось (рис. 4). Спустя контрольные 5 мин наблюдения кровотечение по-прежнему продолжалось у одного животного в каждой группе, кроме группы КГ. Длительность кровотечения несущественно отличалась между группами: ЦГ — 12 ± 11 мин, КГ — 16 ± 7 мин, ГК — 11 ± 10 мин, ГБ — 17 ± 29 мин, в контрольной группе — 12 ± 22 мин.

Данные вторичного гемостаза коррелировали с общим уровнем выживаемости, которая, в свою очередь, не различа-

лась между группами. Только в группе КГ выжили все 5 из 5 животных, несмотря на отсутствие первичного гемостаза. В остальных группах скончалось по одному животному ($p=0,705$). Тест сгибания-разгибания конечности был отрицательным во всех группах.

Выполнение контрольной ангиографии позволило подтвердить проходимость сосуда только у 4 животных в общем массиве (рис. 5, с. 4 вклейки). Больше всего таких животных было в контрольной группе (2 из 5) (рис. 6). Признаков дистальной эмболии не было выявлено ни в одном из этих случаев.

Во всех группах, за исключением КГ и контрольной группы, происходило закономерное (незначимое между группами) снижение показателей красной крови на фоне кровопотери и гемодилюции. На этом фоне не наблюдалось существенного прогрессирования ацидоза. Так, уровень pH колебался в пределах референтных значений. Схожие статистически недостоверные колебания отмечены при анализе дефицита оснований. Ожидаемого повышения уровня лактата на фоне кровопотери не происходило. Отсутствие гипоксемии также подтверждается высокими цифрами насыщения артериальной крови кислородом (SO_2) на протяжении всего эксперимента — 98–100%. У животных, умерших в течение периода наблюдения, отмечалось умеренное снижение SO_2 до 94–96%.

Эксперимент продемонстрировал отсутствие достоверных отличий по эффективности гемостаза и выживаемости животных в группах изучаемых МГС. Кроме того, в описанной «идеальной» модели изучения МГС, когда точно известно место повреждения магистрального сосуда, а повреждение артерии и применение МГС выполняются одним и тем же оператором, тампонада раны обычным бинтом оказалась не менее эффективна, чем любое из представленных МГС. В ходе трехчасового наблюдения за животными не было получено данных, подтверждающих прогрессирование гипоксемии и усугубление ацидоза даже на



фоне тяжелой кровопотери. Применение МГС, как правило, сопровождалось тромбозом поврежденной артерии, и случаи восстановления проходимости сосуда являлись исключением.

Исследование подтвердило многочисленные экспериментальные проверки эффективности МГС: в описанной модели тяжелого бокового повреждения БА диаметром 6 мм первичный гемостаз

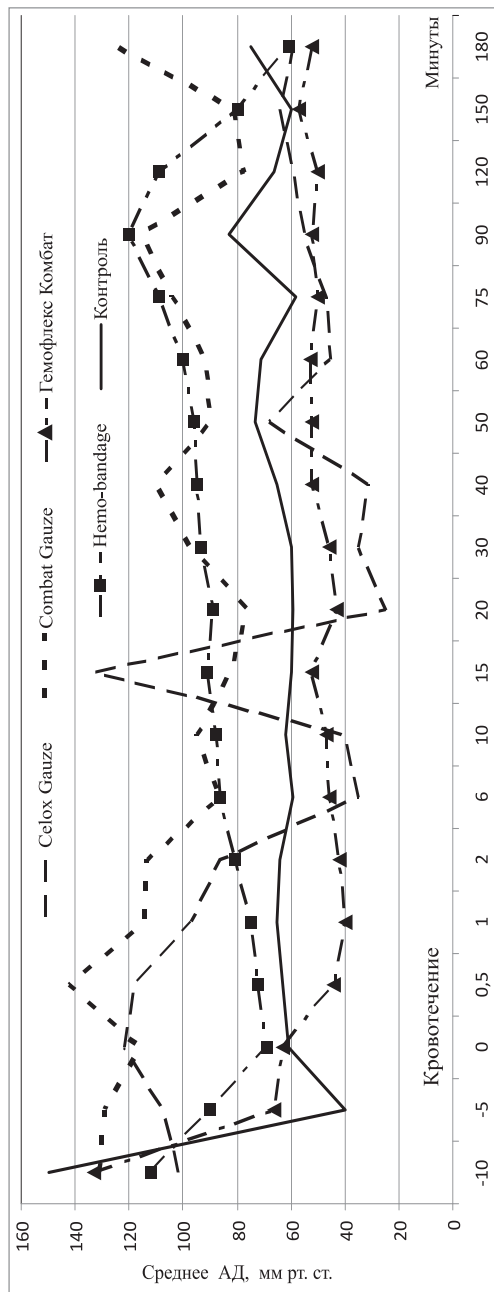


Рис. 2. Динамика среднего АД (отмечены только средние значения) в ходе эксперимента. Умершие животные из анализа исключены

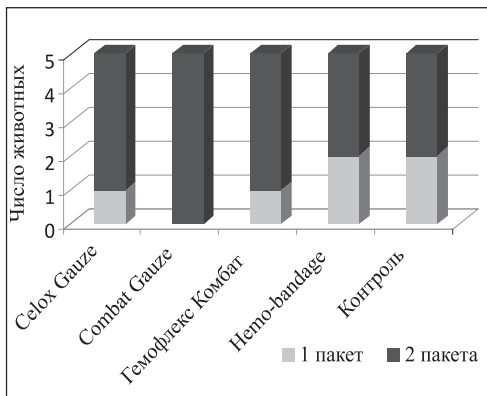


Рис. 3. Остановка кровотечения после применения первого пакета МГС

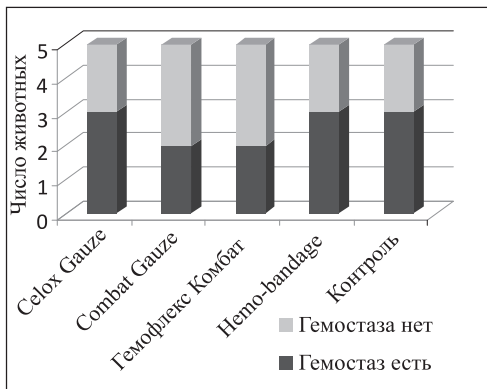


Рис. 4. Гистограмма первичной эффективности МГС

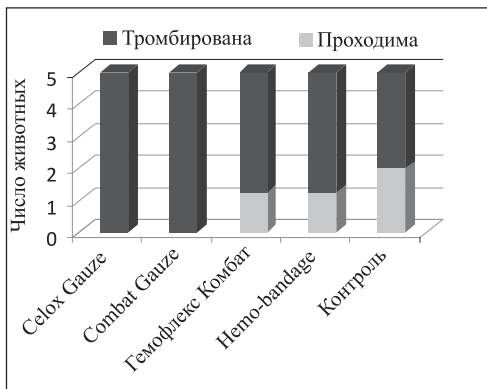


Рис. 6. Результаты контрольной ангиографии левой бедренной артерии



регистрируется примерно у половины опытных животных [4, 8]. «Эталонный» гемостатик КГ, принятый на снабжение ВС США, ни в одном случае не остановил массивное кровотечение с первого раза. Изначально незначительно более высокое давление у животных этой группы не позволило осуществить гемостаз применением одного пакета МГС. Кровотечение, развившееся за время перетампонады, в свою очередь, способствовало формированию тромба только у двух из пяти животных. В то же время у двух животных контрольной группы удалось остановить массивное кровотечение с первого раза. Отечественное МГС ГК оказалось не менее эффективным, чем «эталонные» МГС ЦГ и КГ. Объем кровопотери, длительность кровотечения и выживаемость в этих группах существенно не отличались.

Полученные данные согласуются с теми экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют в пользу отсутствия (по разным причинам) значимого гемостатического эффекта МГС [12]. Так, при малом размере кожной раны и глубоком залегании артерии, а также при ранении задней стенки артерии применение МГС не привело к значимому снижению летальности.

Таким образом, можно предположить, что ключевая роль в формировании первичного и вторичного гемостаза принадлежит величине АД и адекватности тампонады раны. Чем выше АД на момент применения МГС, тем меньше вероятность эффективности тампонады. Реальные условия боевой обстановки зачастую сводятся как раз к применению средств гемостаза именно при выраженной гипотонии.

Число клинических работ, подтверждающих эффективность современных МГС при тяжелых артериальных повреждениях, существенно ниже, чем число проведенных экспериментальных исследований [7]. Во многом это связано с относительной редкостью ранений магистральных артерий. В связи с этим

МГС зачастую используются для остановки любого, даже незначимого, кровотечения [10, 11].

А. Shina и соавт. сообщают о применении 133 пакетов МГС КГ при оказании первой и доврачебной помощи с 90% эффективностью, однако морфологический субстрат кровотечения не раскрывается [11]. Остановка такого кровотечения с помощью МГС не может в полной мере служить критерием его эффективности, т. к. оно может быть остановлено обычной давящей повязкой. С другой стороны, наличие МГС позволяет рассчитывать на дополнительное гемостатическое действие препарата наряду с механической компрессией, что может потребоваться в случае массивного артериального кровотечения из раны, расположенной в труднодоступной зоне.

Следует иметь в виду, что эффективная внешняя компрессия на рану после применения МГС на период более 3 мин затруднительна, особенно в условиях боевой обстановки. В связи с этим производители некоторых МГС, таких как ЦГ, добиваются снижения времени компрессии даже до 1 мин без потери эффективности [9], и мы намеренно не превышали данного трехминутного периода компрессии.

Хотя в нашей работе не было доказано преимуществ какого-либо из испытанных МГС, экстраполировать данное конкретное исследование на реальную клиническую ситуацию достаточно сложно ввиду ряда ограничений. Во-первых, выборка животных была слишком мала для получения статистически значимых различий. Во-вторых, применение МГС проводили в условиях, редко встречаемых в клинической практике — использовалось широкое обнажение БА с ровным дефектом передней стенки артерии. В-третьих, аппликация МГС и обычного бинта осуществлялась точно к месту раны артерии, что также редко бывает возможным при массивном артериальном кровотечении. В какой-то степени этим могут быть обусловлены наблюдавшиеся нами эффективные случаи применения обычного бинта.



Безопасность применения МГС также является серьезным поводом для дальнейшего изучения. Мы не обнаружили признаков местных и региональных осложнений в проведенном краткосрочном исследовании. Однако при более длительном наблюдении может выявляться ряд системных нарушений. Так, I. Отrocka-Domagala и соавт. выявили, что следы таких зарубежных МГС, как КГ и ЦГ, через 24 ч обнаруживаются в жизненно важных органах, приводя к формированию микроэмболов, а сами препараты могут в эксперименте повышать риск коагулопатии и других осложнений [13].

Тем не менее мы считаем описанную модель достаточно эффективной для изучения МГС в эксперименте. Дальнейшее усовершенствование может внести вклад в более детальное изучение эффективности и безопасности местных гемостатических средств.

Литература

1. Рева В.А. Обоснование системы временной остановки наружного кровотечения при ранениях магистральных сосудов конечностей на догоспитальном этапе: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 237 с.
2. Самохвалов И.М., Рева В.А., Денисов А.В. и др. Усовершенствование экспериментальной модели для изучения эффективности местных гемостатических средств // Воен.-мед. журн. – 2015. – Т. 336, № 3. – С. 19–25.
3. Самохвалов И.М., Рева В.А., Пронченко А.А. и др. Местные гемостатические средства: новая эра в оказании догоспитальной помощи // Политравма. – 2013. – № 1. – С. 80–87.
4. Arnaud F., Teranishi K., Tomori T. et al. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin puncture model in swine // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 632–639.
5. Champion H.R., Holcomb J.B., Lawnick M.M. et al. Improved characterization of combat injury // J. Trauma. – 2010. – Vol. 68, N 5. – P. 1139–150.
6. Eastridge B.J., Mabry R.L., Seguin P. et al. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 73, N 6 (Suppl. 5). – P. S431–S437.
7. Granville-Chapman J., Jacobs N., Midwinter M.J. Pre-hospital haemostatic dressings: a

ВЫВОДЫ

1. Тампонада раны обычным бинтом в описанной «идеальной» модели тяжелого бокового артериального повреждения не менее эффективна для остановки кровотечения, чем современные МГС.
2. По своей эффективности МГС «Гемофлекс® Комбат» (Россия) не уступает своим зарубежным аналогам – «Комбат Гоз» (США), «ГемоБандаж» (Тайвань) и «Целокс Гоз» (Великобритания), подтвердившим свою эффективность не только в эксперименте, но и в условиях реальной боевой обстановки.
3. Применение современных МГС в данном исследовании достаточно безопасно. Ни одного случая дистальной эмболии выявлено не было.
4. Тампонада раны с МГС или без него, как правило, сопровождается тромбозом поврежденной артерии, и лишь в исключительных случаях проходимость артерии сохраняется.

- systematic review // Injury. – 2011. – Vol. 42, N 5. – P. 447–459.
8. Kheirabadi B.S., Arnaud F., McCarron R. et al. Development of a standard swine hemorrhage model for efficacy assessment of topical hemostatic agents // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71 (Suppl. 1). – P. S139–S146.
9. Lawton G., Granville-Chapman J., Parker P.J. Novel haemostatic dressings // J. Royal Army Med. Corps. – 2009. – Vol. 155, N 4. – P. 309–314.
10. Ran Y., Hadad E., Daher S. et al. QuikClot Combat Gauze use for hemorrhage control in military trauma: January 2009 Israel Defense Force experience in the Gaza Strip – a preliminary report of 14 cases // Pre-hosp. Disaster. Med. – 2010. – Vol. 25, N 6. – P. 584–588.
11. Shina A., Lipsky A.M., Nadler R. et al. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: A case series of 122 patients // J. Trauma Acute Care Surg. – 2015. – Vol. 79, N 4 (Suppl 2). – S204–S209.
12. Watters J.M., Van P.Y., Hamilton G.J. et al. Advanced hemostatic dressings are not superior to gauze for care under fire scenarios // J. Trauma. – 2011. – Vol. 70, N 6. – P. 1413–1419.
13. Otrocka-Domagala I., Jastrzebski P., Adamiak Z. et al. Safety of the long-term application of QuikClot Combat Gauze, ChitoGauze PRO and Celox Gauze in a femoral artery injury model in swine – a preliminary study // Pol. J. Vet. Sci. – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 337–343.