

УДК 616-001.45: 617.55:616-005.1-08:616-08-031.84

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ВНУТРИБРЮШНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

К.П. Головки^{1,2}, И.М. Самохвалов¹, М.С. Гришин¹, А.М. Носов¹, А.Б. Юдин³, А.Я. Ковалевский¹, А.С. Багненко^{1,2}, И.М. Ковалишин²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Приводятся промежуточные результаты экспериментального исследования трех образцов местного гемостатического средства на основе хитозана в модели интенсивного внутрибрюшного кровотечения у среднего биообъекта (кролик породы советская шиншилла) при нанесении стандартной раны паренхиматозного органа (печень) животного в сочетании с внешней компрессией области живота на этапе достижения гемостаза в острой фазе эксперимента. На первом этапе исследования было задействовано 9 опытных групп и 1 контрольная, по 3 биообъекта в каждой ($n = 30$). Состав и свойства лабораторных препаратов гемостатиков отличались концентрацией основного компонента. Для выбора оптимального образца местного гемостатического средства с наименьшим местным раздражающим действием на органы и структуры брюшной полости на втором этапе исследования сформированы 3 экспериментальные группы по 3 животных в каждой, без моделирования кровопотери ($n = 9$) со сроками наблюдения от 24 до 72 ч. Установлено, что исследуемые препараты обладают высокой гемостатической активностью в модели интенсивного внутрибрюшного кровотечения со сроками наблюдения от нескольких часов до трех суток. При этом внутрибрюшное введение образцов гемостатического средства не приводит к выраженному местному раздражающему воздействию. Вместе с тем за первые 180 мин эксперимента зафиксирован только 1 летальный исход в группе животных с 15% концентрацией хитозана в гемостатике вследствие технической ошибки моделирования источника кровотечения. Принцип внешней компрессии области живота подтвердил свою эффективность в качестве вспомогательной методики временного контроля внутрибрюшного источника кровотечения в исследуемой экспериментальной модели. Объективизация полученных результатов достигалась путем контрольного секционного исследования и лабораторного скрининга показателей периферической крови биообъектов на разных этапах экспериментальной работы. Для дальнейшего изучения гемостатической активности препаратов на основе хитозана необходимо создание экспериментальной модели с участием крупного биообъекта.

Ключевые слова: внутрибрюшное кровотечение; догоспитальный этап; кровотечение из печени; местное гемостатическое средство; первая врачебная помощь; полостной гемостаз; экспериментальное исследование.

Как цитировать:

Головки К.П., Самохвалов И.М., Гришин М.С., Носов А.М., Юдин А.Б., Ковалевский А.Я., Багненко А.С., Ковалишин И.М. Применение местного гемостатического средства на основе хитозана для контроля внутрибрюшного кровотечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

USE OF A LOCAL HEMOSTATIC AGENT BASED ON CHITOSAN AND EXTERNAL COMPRESSION OF THE ABDOMINAL AREA TO CONTROL INTRA-ABDOMINAL BLEEDING

K.P. Golovko^{1,2}, I.M. Samokhvalov¹, M.S. Grishin¹, A.M. Nosov¹, A.B. Yudin³, A.Ya. Kovalevskiy¹, A.S. Bagnenko^{1,2}, I.M. Kovalishin²

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ State Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The paper presents the intermediate results of an experimental study of three samples of chitosan-based local hemostatic agent in a model of intense intra-abdominal bleeding in an average-sized experimental animal (a Soviet Chinchilla rabbit) with a standard wound on the parenchymal organ (liver) in combination with external compression of the abdominal area to achieve hemostasis in the acute phase of the experiment. At the first stage, nine experimental groups and one control group, with three biological objects each, were involved ($n = 30$). The composition and properties of laboratory preparations of hemostatics were different from the concentration of the main component. To select the optimal sample of a local hemostatic agent with the least local irritant effect on the organs and structures of the abdominal cavity, three experimental groups with three animals each were formed at the second stage, without modeling blood loss ($n = 9$) with follow-up from 24 to 72 h. The studied drugs have high hemostatic activity in the model of intense intra-abdominal bleeding with follow-up periods from several hours to 3 days. Moreover, intraperitoneal administration of hemostatic agent samples does not lead to a pronounced local irritant effect. However, during the first 180 min of the experiment, only one fatal outcome was recorded in a group of animals with 15% chitosan in the studied drug because of a technical error in modeling the source of bleeding. External compression of the abdominal area demonstrated its effectiveness as an auxiliary technique for temporary control of the intra-abdominal source of bleeding in the experimental model. The objectification of the obtained results was achieved through a control sectional study and laboratory screening of peripheral blood indicators of experimental animals at different stages of the experiment. To further evaluate the hemostatic activity of chitosan-based drugs, creating an experimental model using a large experimental animal is necessary.

Keywords: intra-abdominal bleeding; prehospital stage; bleeding from the liver; local hemostatic agent; first aid; abdominal hemostasis; experimental study.

To cite this article:

Golovko KP, Samokhvalov IM, Grishin MS, Nosov AM, Yudin AB, Kovalevskiy AY, Bagnenko AS, Kovalishin IM. Use of a local hemostatic agent based on chitosan and external compression of the abdominal area to control intra-abdominal bleeding. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

Received: 07.12.2021

Accepted: 15.01.2022

Published: 20.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Современный вооруженный конфликт характеризуется скоротечностью и гибридным характером ведения боевых действий, с увеличением доли огнестрельных ранений среди всех санитарных потерь [1, 2]. При этом опыт медицинского обеспечения одного вооруженного конфликта становится малоприменимым для другого [3]. Основу действующей военно-медицинской доктрины России составляет единое понимание задач по спасению жизни, а также скорое восстановление здоровья и боеспособности раненых в комплексе с целью интерпретацией принципов лечения и эвакуации [4].

Доля боевых повреждений живота не имеет тенденции к уменьшению при сравнительном анализе опыта Великой Отечественной войны и конфликтов последних десятилетий даже с учетом совершенствования и широкого внедрения индивидуальных средств защиты [5]. Вместе с тем качественное улучшение и доступность медицинской помощи на передовых этапах ее оказания, распространение санитарной эвакуации и возможность выполнения раннего оперативного лечения позволили существенно снизить летальность на догоспитальном этапе в вооруженных конфликтах конца XX столетия [6]. При этом кровотечение остается наиболее значимым жизненно угрожающим последствием ранения, особенно в категории «потенциально спасаемых» раненых, которых можно было бы спасти при своевременном и правильном оказании элементов первой и доврачебной помощи [7].

В случае внутрибрюшного кровотечения, наиболее частыми источниками являются печень, селезенка, поджелудочная железа и полые органы [8–10]. По данным K.J. Singh, A. Galagali [11], доля повреждений крупных сосудов живота может достигать 18,8% в условиях современного вооруженного конфликта, детерминируя изолированную летальность в 10% и более.

Отечественными специалистами были разработаны перспективные местные гемостатические средства (МГС) с возможностью внутрибрюшного использования. Данные образцы требовали проверки гемостатической эффективности в экспериментальном исследовании с участием средних биообъектов.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения перспективных экспериментальных образцов МГС при продолжающемся внутреннем кровотечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух этапов с построением экспериментальных моделей на 39 средних биообъектах (табл. 1).

На первом этапе по результатам 30 протоколов (10 групп по 3 животных в каждой, включая 1 контрольную) изучали гемостатическую активность исследуемых образцов гемостатиков в модели внутрибрюшного кровотечения из печени. На втором этапе на 9 животных, составивших так называемую группу «токсичность», разделенную на 3 группы по 3 животных в каждой, изучалась биосовместимость опытных МГС без моделирования интенсивного внутрибрюшного кровотечения. Основной задачей этого этапа было определение образца гемостатика с наименее выраженным местным раздражающим действием на брюшину и органы живота. Срок наблюдения за животными составлял от 24 до 72 ч, с нахождением препаратов на основе хитозана в брюшной полости. В процессе выполнения секционного исследования особое внимание обращали на наличие отека и гиперемии тканей в местах их контакта с опытным МГС, наличие пареза тонкой или толстой кишок. При наличии фибрина и выпота регистрировали его локализацию, характер и объем.

Все эксперименты выполнялись в соответствии со всеми принципами и правилами проведения доклинических исследований (выписка из протокола независимого этического комитета при Военно-медицинской академии № 233 от 17.03.2020).

На обоих этапах производилась оценка общего состояния биообъектов, которая включала изучение поведения, пищевую возбудимость, реакции на внешние раздражители. Оперативные вмешательства осуществлялись под общей (7,5 мг/кг золетила 100, 0,15 мл/кг ксалазина гидрохлорида) и местной анестезией (0,25% раствор новокаина). Выведение животных из эксперимента осуществлялось передозировкой анестетика.

Таблица 1. Общий план исследования

Table 1. General plan of the study

Группа	Этап			
	1-й			2-й
	3 ч	1 сут	3 сут	3 сут
Контрольная	3	–	–	–
«0401»	3	3	3	3
«0103-20»	3	3	3	3
«0103-15»	3	3	3	3
Количество биообъектов на этапах исследования				
30				9

Состав и свойства исследуемых образцов гемостатика отличались разной концентрацией основного компонента (хитозан), а также качественным составом растворителя (табл. 2). Препарат под кодом МГС «0103» использовался в двух опытных рецептурах с концентрациями хитозана 15% (МГС «0103-15») и 20% (МГС «0103-20») при этом растворитель не менялся. Препарат МГС «0401» имел



Рис. 1. Определение размеров перед нанесением раны печени
Fig. 1. Sizing before applying liver wound



Рис. 2. Введение МГС к источнику внутрибрюшного кровотечения

Fig. 2. Introduction of the hemostatic agent to the source of intra-abdominal bleeding

Таблица 2. Основные характеристики опытных образцов МГС

Table 2. Main characteristics of experimental samples of local hemostatic agents

Препарат	Описание	Возможность радиационной стерилизации
«0103-15»	Паста светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+
«0103-20»	Паста светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+
«0401»	Гель светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+

Таблица 3. Адаптированная шкала оценки интенсивности кровотечения

Table 3. Adapted scale for assessing the intensity of bleeding

Интенсивность, балл	Признак	Скорость кровопотери, мл/мин
0	Нет кровотечения	0
1	Просачивание	> 0,1–3
2	Натекание	> 3–5
3	Сильное	> 5

другую концентрацию хитозана и состав растворителя. Препараты для исследования были произведены и предоставлены обществом с ограниченной ответственностью «Новопласт-М» (Санкт-Петербург), в связи с выполнением данных экспериментов в рамках научно-исследовательской работы первой категории «Ярило-ВНС», более подробные характеристики опытных МГС на данном этапе раскрываться не будут.

Оперативные вмешательства выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Животным со сроком наблюдения более суток выполнялась антибиотикопрофилактика цефтриаксоном из расчета 20 мг/кг перед оперативным вмешательством и через 24 и 48 ч после него.

Для оценки эффективности внутриполостных МГС на стадии клинических испытаний используются критерии шкалы интенсивности кровотечения (Vibe Scale) [12], согласно которым сильным кровотечением считается при развитии объемной скорости кровопотери 10–50 мл/мин. Данная шкала была адаптирована для экспериментальной модели на кролике, а общий объем кровопотери определялся гравиметрически (табл. 3).

После выполнения общей и местной инфильтрационной анестезии по средней линии живота кролика выполняли лапаротомию. Далее выводили в рану среднюю долю печени, с последующим нанесением стандартной раны размером 2 × 2 см и глубиной 3–4 мм с помощью специального трафарета (рис. 1).

В контрольной группе доля печени погружалась обратно в брюшную полость, операционная рана послыжно зашивалась. В опытных группах после герметизации брюшной полости и двух минут неконтролируемой кровопотери через отдельный доступ (с помощью лапароцентеза) осуществлялось введение исследуемого МГС к источнику кровотечения (рис. 2).

С целью снижения вероятности смещения основной массы гемостатика от источника кровотечения и уменьшения объема брюшной полости, с помощью эластичного

бинта, накладывали циркулярную повязку на живот. Наблюдение за животным на операционном столе продолжалось в течение 3 ч, с регистрацией показателей согласно карте эксперимента (регистрировали данные системной гемодинамики, частоты дыхательных движений, общего анализа крови (ОАК)). Далее животных перемещали в стационарный виварий или выводили из эксперимента согласно установленному периоду наблюдения.

В экспериментах по изучению биосовместимости и оценке возможного местного раздражающего воздействия МГС на основе хитозана рану печени биообъекту не наносили. С помощью лапароцентеза вводили исследуемый МГС в объеме 5 мл, период наблюдения составлял 3 суток.

Полученные данные обрабатывались с помощью описательной статистики, проверялись на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартная ошибка среднего, при асимметричном — медиана и квартильный размах. Отличия между выборками оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Всю обработку данных производили с помощью программы «Statistica 10».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что средний объем кровопотери для групп МГС «0401» и «0103-20» составил $19,7 \pm 5,2$ и $14,6 \pm 3,4$ мл соответственно. В группе контроля объем кровопотери составил от 20 до 58 мл, что послужило причиной гибели 2 животных за первые 180 мин эксперимента. В группе МГС «0103-15» произошла гибель 1 животного вследствие технической ошибки — было выполнено сквозное ранение доли печени, в связи с чем гемостатик не оказывал влияния на источник кровотечения.

Изменения показателей красной крови не имели достоверных отличий при трехсуточном наблюдении. Все животные групп без кровопотери имели лишь более высокие показатели ОАК в связи с отсутствием кровопотери. Уровень гематокрита значимо отличался только в 1-е и 2-е сутки при сравнении с исходными данными (табл. 4).

Колебания тромбоцитов в целом находились в пределах физиологической нормы для среднего биообъекта. Естественное снижение в группах с моделированием кровопотери, при сравнении с биообъектами из выборки

Таблица 4. Показатели красной крови животных в зависимости от экспериментального воздействия
Table 4. Red blood cell indicators of animals depending on experimental exposure

Группа	Исходный ОАК	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}/л$ (норма: $5,0-7,6 \times 10^{12}/л$)				
«0401»	$6,0 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,9$	$5,2 \pm 1,3$	$5,6 \pm 0,2$
«0401» токсичность		$6,5 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,2$
«0103-20»		$5,9 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,7$
«0103-20» токсичность		$6,3 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$
«0103-15»		$6,6 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,8$
«0103-15» токсичность		$6,3 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,8$
Уровень гемоглобина, г/л (норма: 105–170 г/л)				
«0401»	118 ± 8	113 ± 19	110 ± 1	107 ± 4
«0401» токсичность		126 ± 5	122 ± 3	118 ± 3
«0103-20»		117 ± 5	109 ± 4	99 ± 10
«0103-20» токсичность		127 ± 6	115 ± 3	103 ± 2
«0103-15»		126 ± 12	122 ± 12	118 ± 16
«0103-15» токсичность		129 ± 13	118 ± 7	116 ± 12
Уровень гематокрита, % (норма: 31–45%)				
«0401»	36 ± 3	33 ± 5	32 ± 2	33 ± 1
«0401» токсичность		38 ± 2	36 ± 1	35 ± 1
«0103-20»		35 ± 2	$31 \pm 3^*$	$30 \pm 3^*$
«0103-20» токсичность		39 ± 2	35 ± 1	31 ± 1
«0103-15»		39 ± 2	39 ± 5	36 ± 5
«0103-15» токсичность		40 ± 4	36 ± 3	34 ± 4

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

«токсичность» не имело критичного характера ввиду не-большого объема кровопотери и раннего наступления гемостаза (табл. 5).

Колебания уровня лейкоцитов за период наблюдения соответствовали срокам и объему оперативной травмы. В группах по выявлению местных эффектов при контакте с МГС значимых различий не определялось даже при сравнении с исходным уровнем, что расценивалось как относительная «инертность» препаратов на основе хитозана при данном сроке их локализации в брюшной полости биообъектов (табл. 6).

В итоге, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что внутриполостное (внутрибрюшное) введение опытных МГС в объеме 5 мл не вызвало грубых патофизиологических реакций в организме экспериментальных животных. Динамика восстановления показателей ОАК была наиболее отчетлива к 3-м суткам послеоперационного периода. Отсутствие значимых различий между основными показателями красной крови в опытных группах при моделировании тяжелого

кровотечения и факта гибели животных расценивалось как подтверждение эффективности всех опытных составов МГС.

Выраженных реакций со стороны париетальной и висцеральной брюшины в местах контакта исследуемых МГС не выявлено. В одном случае при исследовании образца МГС «0103-20» отмечались единичные случаи выпадения фибрина и пареза тонкой кишки, что расценивалось как предел допустимых значений. В другом случае в этой же группе наблюдавшиеся признаки местного перитонита были вызваны технической ошибкой и повреждением толстой кишки в процессе выполнения срединной лапаротомии (табл. 7).

Внешняя компрессия области живота способствовала уменьшению объема брюшной полости в группах животных с моделированием внутрибрюшного кровотечения и предотвращению смещения основной массы МГС во всех экспериментах, в том числе и при исследовании биосовместимости, когда физическая активность биообъектов восстанавливалась к 1-м суткам после лапароцентеза.

Таблица 5. Уровень тромбоцитов животных при наблюдении в течение 72 ч

Table 5. Platelet count of animals within 72 h of observation

Группа	Исходно	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ (норма: $100-712 \times 10^9/\text{л}$)				
«0401»	411 ± 99	474 ± 174	508 ± 113	830 ± 94*
«0401» токсичность		528 ± 92*	547 ± 60*	451 ± 119
«0103-20»		413 ± 220	556 ± 113	647 ± 36*
«0103-20» токсичность		504 ± 36	583 ± 191*	480 ± 111
«0103-15»		473 ± 84	506 ± 142	477 ± 50
«0103-15» токсичность		742 ± 188*	732 ± 41*	621 ± 82

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

Таблица 6. Уровень лейкоцитов животных при наблюдении в течение 72 ч

Table 6. Leukocyte count of animals within 72 h of observation

Группа	Исходно	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ (норма: $5,2-13,5 \times 10^9/\text{л}$)				
«0401»	6,8 ± 1,4	8,8 ± 2,0	15,5 ± 5,9*	11,6 ± 3,8*
«0401» токсичность		8,9 ± 1,2	10,8 ± 4,5	8,8 ± 1,9
«0103-20»		7,6 ± 1,9	12,1 ± 4,1*	11,9 ± 7,8
«0103-20» токсичность		6,8 ± 1,6	5,4 ± 3,9	5,8 ± 0,2
«0103-15»		6,0 ± 1,9	7,2 ± 0,8	7,8 ± 0,4
«0103-15» токсичность		7,0 ± 1,9	7,6 ± 1,0	9,3 ± 2,8

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

На основе полученных данных при аутопсии удалось выявить наиболее характерные патоморфологические изменения, имевшие место при испытании внутриполостных МГС. Так, высокая гемостатическая активность всех препаратов была связана с хорошей адгезивной способностью опытного МГС к источнику кровотечения (рис. 3).

Масса опытного препарата увеличивается в 1,5–2 раза за счет сорбции крови. Наиболее выраженный гемостатический эффект был у образца МГС «0103-20» (рис. 4).



Рис. 3. МГС «0401» при наблюдении в течение 180 мин. Эффективный гемостаз. Основная масса препарата пропитана кровью
Fig. 3. Local hemostatic agent “0401” when observed for 180 min. Effective hemostasis. The bulk of the drug is soaked in blood



Рис. 4. Комплекс «препарат-окружающие ткани». Фибрин в месте предлежания МГС «0103-20» через 72 ч после введения
Fig. 4. Complex “preparation-surrounding tissues.” Fibrin are found at the site administered with hemostatic “0103-20” after 72 h

Таблица 7. Результаты секционного исследования животных без моделирования кровопотери

Table 7. Results of the sectional study of animals without blood loss

МГС	№ животного	Наличие пареза кишечника	Выпот в брюшной полости	Изменения со стороны брюшины	Примечания
«0401»	15	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
	24	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
	25	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
«0103-20»	16	Петли тонкой кишки раздуты	Нет	Единичные нити фибрина	Гель в области печени с формирующимся конгломератом из петель кишки и прядей сальника
	26	Техническая ошибка во время операции — повреждение толстой кишки. Петли в фибрине, спаяны между собой и сальником. Признаки местного перитонита. Выпота нет. МГС на средней доле печени			
	27	Нет	Нет	Единичные нити фибрина	МГС среди петель тонкой и толстой кишки
«0103-15»	17	Нет	Нет	Нет	МГС среди петель тонкой и толстой кишки, прядей сальник в конгломерате
	28	Нет	Нет	Нет	МГС в области печени
	29	Нет	Нет	Нет	МГС в области печени, сальник подпаян

перспективным оказался образец МГС «0401» в связи со своей гелеобразной консистенцией (рис. 5).

Частота реактивных изменений со стороны брюшной полости была выше, особенно для МГС «0103-20», которая проявлялась выпадением фибрина, инъецированно-стью слизистой оболочки кишки (рис. 6).

По результатам секционного исследования выяснилось, что формирование конгломератов МГС с окружающими тканями начиналось уже через сутки после введения препаратов. К 3-м суткам вокруг данного образования начинала формироваться плотная фиброзная капсула.

На сегодняшний день продолжающееся неконтролируемое внутрибрюшное кровотечение является нерешенной до конца проблемой хирургии повреждений. В зарубежной литературе для данного жизнеугрожающего последствия ранения существует термин, характеризующий полостной источник продолжающегося кровотечения неконтролируемый в условиях догоспитального этапа, — «non-compressible torso hemorrhage» [13, 14].

Основным видом помощи таким раненым остается проведение внутривенной инфузии кристаллоидных

растворов, трансфузия компонентов крови, фиксация повязки при открытой ране и максимально быстрая эвакуация на этап, где возможно выполнение оперативного вмешательства [15].

К сожалению, возможности любого вида эвакуации в условиях современной войны могут быть существенно ограничены на неопределенное время, поэтому многие научно-исследовательские центры занимаются поиском и разработкой новых способов и средств, которые позволят полностью или частично решить проблему временной остановки внутриполостного кровотечения на догоспитальном этапе [16].

Выполненный обзор иностранной литературы за последние 10 лет позволил определить экспериментальный характер большинства исследований по возможности использования различных МГС при внутриполостном источнике кровотечения. Среди всего многообразия препаратов, перспективных для контроля источника кровотечения такого рода, можно выделить три основных направления — это МГС на основе полиуретановой пены, препаратов хитозана и факторов крови.

Большинство публикаций по внутриполостному использованию пены в качестве внутриполостного МГС принадлежит одной исследовательской группе (A.P. Rago, M.J. Duggan et al., 2013–2015 гг.). Условия экспериментального моделирования и промежуточные результаты (последние данные от 2015 г.) выглядят, по нашему мнению, сомнительно [17–20, 21]. Во всех сериях по моделированию внутрибрюшного кровотечения у крупного биообъекта у 100% были выявлены повреждения внутренних органов (целостность кишки), что требовало оказания хирургического пособия в различных объемах (ушивание, резекция стенки кишки). В нескольких протоколах отмечались случаи гибели животных на фоне неразрешенной острой кишечной непроходимости, возникшей после внутрибрюшного введения полиуретанового препарата. Кроме того, характер эксперимента не был «хроническим», экспериментальное МГС во всех протоколах удалялось через 180 мин после экспозиции, хотя некоторые группы биообъектов имели сроки наблюдения до 90 сут [20].

Проведение настоящего исследования с использованием препаратов на основе хитозана было обусловлено результатами экспериментов зарубежных исследований, а также особенностью механизма действия МГС данной группы: инициация гемостаза не требует использования свертывающей системы крови, что для раненого с уже состоявшейся кровопотерей (то есть с определенным дефицитом факторов крови) имеет принципиальное значение при оказании ему помощи на догоспитальном этапе. Гемостатический эффект в данном случае основан на высокой скорости ионного взаимодействия катионогенных полимеров хитозана с отрицательно заряженной поверхностью клеточных и белковых компонентов крови (в том числе факторов свертывания) и высокой сорбционной

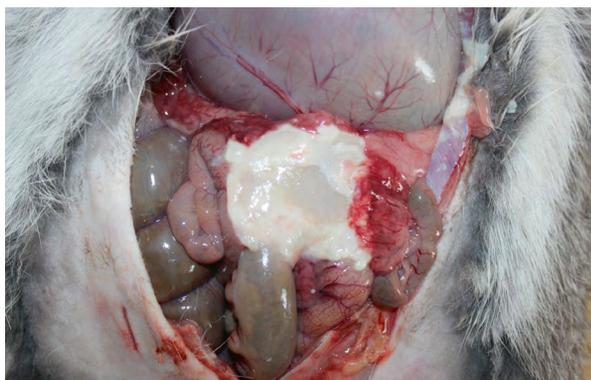


Рис. 5. Фиксация препарата «0401» к петлям тонкой и толстой кишки. Данных за острую кишечную непроходимость не получено. Период наблюдения 72 ч

Fig. 5. Fixation of the drug “0401” to the loops of the small and large intestines. No data were obtained for acute intestinal obstruction. The observation period was 72 h



Рис. 6. Изменения органов брюшной полости через 72 ч после введения МГС «0103-20»

Fig. 6. Changes in the abdominal organs 72 h after the administration of hemostatic “0103-20”

способности гемостатической субстанции хитозана к крови, что приводит к быстрому образованию кровяного сгустка, без дополнительного термического эффекта [22].

В 2013 г исследовательская группа K. Inaba, B.C. Branco, P. Rhee et al. [23] на 48 крупных биообъектах изучала эффективность двух МГС с хитозаном (порошок, гемостатический бинт — «Celox» и «Celox Combat Gauze» соответственно) в сравнении с «QuikClot» (МГС на основе цеолита) в модели тяжелого внутрибрюшного повреждения (выполнялось стандартное повреждение печени). Эффективность опытных МГС по результатам была сопоставима — 58,3; 41,7 и 50% для «Celox», «Celox Combat Gauze» и «QuikClot», однако в первой («Celox») и третьей («QuikClot») группах отмечались случаи острой кишечной непроходимости на фоне формирования спаек в связи с введением МГС.

Другие выводы были получены в исследовании M.T. Logun, M.B. Dowling, S.R. Raghavan et al. [24], где моделировалось интенсивное внутреннее кровотечение у малых биологических объектов (крыс) для изучения пенного МГС на основе хитозана. При наблюдении до 6 нед удалось отметить высокую гемостатическую способность данного препарата, однако у некоторых животных отмечались специфические жировые отложения в местах скопления гемостатика в брюшной полости, случаев острой кишечной непроходимости или гибели биообъектов на фоне выраженной воспалительной реакции со стороны органов и тканей брюшной полости зарегистрировано не было.

В работе H. Qin, L. Yang, D. Liu et al. [25] эффективность Celox изучалась в комплексе с перспективной системой его доставки к внутрибрюшному источнику кровотечения. Применялись две фракции МГС (таблетки, гранулы) в сочетании с принципом локальной компрессии области повреждения. В итоге, средняя продолжительность жизни в опытной группе была больше, но в окончательном анализе значимых различий с контрольной выборкой (тампопада марлевыми салфетками источника кровотечения) не получено.

Сегодняшние успехи отечественных фундаментальных и прикладных наук позволили создать перспективные средства и алгоритмы по достижению временного внутрибрюшного гемостаза на передовых этапах

оказания медицинской помощи. Внедрение таких ресурсов не требует значимых экономических и технических средств.

По нашему мнению, применение МГС на основе хитозана с целью временного контроля внутрибрюшного кровотечения является наиболее перспективной ввиду высокой гемостатической эффективности хитозана и относительной простоты внутриполостного введения (с помощью лапароцентеза), что создает оптимистичные предпосылки применения данного метода уже с уровня медицинской роты. Данная методика может быть рассмотрена в виде начального (нулевого) этапа многоэтапной хирургической тактики (damage control) при ранениях живота.

На наш взгляд, лишь комплексный подход в решении проблемы контроля полостного кровотечения в условиях догоспитального этапа является наиболее оптимальным и заключается в максимально раннем применении МГС (с возможностью полостного введения) и внешней компрессии области живота, а также раннем переливании компонентов крови. Это позволит соблюсти выполнение всех принципов раннего патогенетического лечения травматического шока, существенно повлиять на характер осложнений и общий исход для раненого или пострадавшего.

ВЫВОДЫ

1. Все представленные образцы МГС на основе хитозана обладают высокой гемостатической активностью (образец «0103-20» является наиболее эффективным).

2. Средний объем кровопотери для групп МГС «0401» и «0103-20» составил $19,7 \pm 5,2$ и $14,6 \pm 3,4$ мл соответственно. В группе контроля объем кровопотери составил от 20 до 58 мл, что послужило причиной гибели 2 животных из 3 за первые 180 мин эксперимента.

3. Внутрибрюшное введение опытных гемостатиков в срок до 72 часа приводит к реактивным изменениям со стороны брюшины в виде локальной воспалительной реакции различной степени выраженности. Наибольшие изменения характерны для МГС «0103-20» и «0103-15», что требует дальнейшего изучения с увеличением сроков наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Величко М.А., Юдин В.И., Красиков Е.К. Структура безвозвратных потерь в современных вооружённых конфликтах // Военно-медицинский журнал. 1997. Т. 318, № 1. С. 64–68.
2. Maughon J.S. An inquiry into the nature of wounds resulting in killed in action in Vietnam // Military Medicine. 1970. Vol. 135. No. 1. P. 8–13. DOI: 10.1093/milmed/135.1.8
3. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В., Вертий Б.Д. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться // Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. 27–28 мая, 2021. ЭРА, Анапа. С. 8–16.

4. Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., и др. Военно-полевая хирургия в 2031 году // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 4–11. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
5. Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Бадалов В.И., и др. Военно-полевая хирургия в начале XXI века // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 5. С. 4–10.
6. Palm K., Apodaca A., Spencer D., et al. Evaluation of military trauma system practices related to damage-control resuscitation // *J Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73. No. 6. P. 459–464. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182754887
7. Hoencamp R., Vermetten E., Tan E.C.T.H., et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan // *Injury.* 2014. Vol. 45. No. 7. P. 1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
8. Blackburne L.H., Baer D.G., Eastridge B.J., et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care // *J Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73. No. 6. P. 372–373. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827556
9. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., Трофимов В.М., и др. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2002. 510 с.
10. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Москва: Триада X, 2004. 640 с.
11. Singh K.J., Galagali A. Abdominal Trauma in Combat // *Med J Armed Forces India.* 2010. Vol. 66. No. 4. P. 333–337. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80011-5
12. Lewis K.M., Li Q., Jones D.S., et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents // *Surgery.* 2017. Vol. 161. No. 3. P. 771–781. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.022
13. Adams D., McDonald P.L., Sullo E., et al. Management of non-compressible torso hemorrhage of the abdomen in civilian and military austere/remote environments: protocol for a scoping review // *Trauma Surg Acute Care Open.* 2021. Vol. 6. No. 1. ID e000811. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000811
14. Maddry J.K., Perez C.A., Mora A.G., et al. Impact of prehospital medical evacuation (MEDEVAC) transport time on combat mortality in patients with non-compressible torso injury and traumatic amputations: a retrospective study // *Military Med Res.* 2018. Vol. 5. No. 1. P. 22. DOI: 10.1186/s40779-018-0169-2
15. Keenan S., Riesberg J.C. Prolonged Field Care: Beyond the “Golden Hour” // *Wilderness and Environmental Medicine.* 2017. Vol. 28. No. 2S. P. 135–139. DOI: 10.1016/j.wem.2017.02.001
16. Riesberg J., Powell D., Loos P. The loss of the golden hour. Medical Support for the Next Generation of Military Operations Special Warfare // *Fort Bragg.* 2017. Vol. 30. No. 1. P. 49–51.
17. Duggan M., Rago A., Sharma U., et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74. No. 6. P. 1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937
18. Rago A.P., Duggan M.J., Beagle J., et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of intra-abdominal hemorrhage: 28-day survival and safety // *J Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 77. No. 3. P. 127–133. DOI: 10.1097/TA.0000000000000380
19. Peev M.P., Rago A., Hwabejire J.O., et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of severe intra-abdominal hemorrhage: dose-finding study // *J Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 76. No. 3. P. 619–624. DOI: 10.1097/TA.0000000000000126
20. Rago A.P., Duggan M.J., Hannett P., et al. Chronic safety assessment of hemostatic self-expanding foam: 90-day survival study and intramuscular biocompatibility // *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 79. No. 4. P. 78–84. DOI: 10.1097/TA.0000000000000571
21. Rago A.P., Marini J., Duggan M.J., et al. Diagnosis and deployment of a self-expanding foam for abdominal exsanguination: Translational questions for human use // *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 78. No. 3. P. 607–613. DOI: 10.1097/TA.0000000000000558
22. Berwick R.J., Gauntlett W., Silverio S.A., et al. A mixed-methods pilot study to evaluate a collaborative anaesthetic and surgical training package for emergency surgical cricothyroidotomy // *Anaesth Intensive Care.* 2019. Vol. 1. P. 1–11. DOI: 10.1177/0310057X19861978
23. Inaba K., Branco B.C., Rhee P., et al. Long-term preclinical evaluation of the intracorporeal use of advanced local hemostatics in a damage-control swine model of grade IV liver injury // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74. No. 2. P. 538–545. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f5f
24. Logun M.T., Dowling M.B., Raghavan S.R., et al. Expanding Hydrophobically Modified Chitosan Foam for Internal Surgical Hemostasis: Safety Evaluation in a Murine Model // *J Surg Res.* 2019. Vol. 239. P. 269–277. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.060
25. Qin H., Yang L., Liu D., et al. Efficacy of a Temporary Hemostatic Device in a Swine Model of Closed, Lethal Liver Injury // *Military Medicine.* 2020. Vol. 185. No. 5. P. 742–747. DOI: 10.1093/milmed/usz372

REFERENCES

1. Velichko MA, Yudin VI, Krasikov EK. Struktura bezvozvratnykh poter' v sovremennykh vooruzhennykh konfliktakh. *Military Medical Journal.* 1997;318(1):64–68. (In Russ.).
2. Maughon JS. An inquiry into the nature of wounds resulting in killed in action in Vietnam. *Military Medicine.* 1970;135(1):8–13. DOI: 10.1093/milmed/135.1.8
3. Trishkin DV, Fisun AY, Kryukov EV, Vertii BD. Voennaya meditsina i sovremennye voyny: opyt istorii i prognozy, chto zhdet' i k chemu gotovit'sya. *Sbornik statei III Vserossiiskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii.* 2021 May 27–28. Anapa. P. 8–16. (In Russ.).
4. Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Military field surgery in 2031. *Military Medical Journal.* 2021;342(9):4–11. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
5. Kotiv BN, Samokhvalov IM, Badalov VI, et al. Battle-field surgery in the beginning of 21st century. *Military Medical Journal.* 2016;337(5):4–10. (In Russ.).
6. Palm K, Apodaca A, Spencer D, et al. Evaluation of military trauma system practices related to damage-control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):459–464. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182754887

7. Hoencamp R, Vermetten E, Tan ECTH, et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan. *Injury*. 2014;45(7):1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
8. Blackburne LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6):372–373. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827556
9. Bisenkov LN, Zubarev PN, Trofimov VM, et al. *Neotlozhnaya khirurgiya grudi i zhivota: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Gipokrat; 2002. 510 p. (In Russ.).
10. Savel'ev VS. *Rukovodstvo po neotlozhnoi khirurgii organov bryushnoi polosti*. Moscow: Triada X; 2004. 640 p. (In Russ.).
11. Singh KJ, Galagali A. Abdominal Trauma in Combat. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(4):333–337. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80011-5
12. Lewis KM, Li Q, Jones DS, et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. *Surgery*. 2017;161(3):771–781. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.022
13. Adams D, McDonald PL, Sullo E, et al. Management of non-compressible torso hemorrhage of the abdomen in civilian and military austere/remote environments: protocol for a scoping review. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021;6(1):e000811. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000811
14. Maddry JK, Perez CA, Mora AG, et al. Impact of prehospital medical evacuation (MEDEVAC) transport time on combat mortality in patients with non-compressible torso injury and traumatic amputations: a retrospective study. *Military Med Res*. 2018;5(1):22. DOI: 10.1186/s40779-018-0169-2
15. Keenan S, Riesberg JC. Prolonged Field Care: Beyond the "Golden Hour". *Wilderness and Environmental Medicine*. 2017;28(2S):135–139. DOI: 10.1016/j.wem.2017.02.001
16. Riesberg J, Powell D, Loos P. The loss of the golden hour. Medical Support for the Next Generation of Military Operations Special Warfare. *Fort Bragg*. 2017;30(1):49–51.
17. Duggan M, Rago A, Sharma U, et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(6):1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937
18. Rago AP, Duggan MJ, Beagle J, et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of intra-abdominal hemorrhage: 28-day survival and safety. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(3):127–133. DOI: 10.1097/TA.0000000000000380
19. Peev MP, Rago A, Hwabejire JO, et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of severe intra-abdominal hemorrhage: dose-finding study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):619–624. DOI: 10.1097/TA.0000000000000126
20. Rago AP, Duggan MJ, Hannett P, et al. Chronic safety assessment of hemostatic self-expanding foam: 90-day survival study and intramuscular biocompatibility. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(4):78–84. DOI: 10.1097/TA.0000000000000571
21. Rago AP, Marini J, Duggan MJ, et al. Diagnosis and deployment of a self-expanding foam for abdominal exsanguination: Translational questions for human use. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):607–613. DOI: 10.1097/TA.0000000000000558
22. Berwick RJ, Gauntlett W, Silverio SA, et al. A mixed-methods pilot study to evaluate a collaborative anaesthetic and surgical training package for emergency surgical cricothyroidotomy. *Anaesth Intensive Care*. 2019;1:1–11. DOI: 10.1177/0310057X19861978
23. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Long-term preclinical evaluation of the intracorporeal use of advanced local hemostatics in a damage-control swine model of grade IV liver injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):538–545. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f5f
24. Logun MT, Dowling MB, Raghavan SR, et al. Expanding Hydrophobically Modified Chitosan Foam for Internal Surgical Hemostasis: Safety Evaluation in a Murine Model. *J Surg Res*. 2019;239:269–277. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.060
25. Qin H, Yang L, Liu D, et al. Efficacy of a Temporary Hemostatic Device in a Swine Model of Closed, Lethal Liver Injury. *Military Medicine*. 2020;185(5):742–747. DOI: 10.1093/milmed/usz3722

ОБ АВТОРАХ

***Константин Петрович Головко**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153

Игорь Маркеллович Самохвалов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: igor-samokhvalov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4590-8088

Максим Сергеевич Гришин, адъюнкт; e-mail: al13max@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0846-3432; eLibrary SPIN: 8766-2055

Артем Михайлович Носов, кандидат медицинских наук; e-mail: artem_svu06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9977-6543; eLibrary SPIN: 7386-3225

Андрей Борисович Юдин, кандидат медицинских наук; e-mail: yudin_a73@mail.ru; eLibrary SPIN: 7060-1221

AUTHORS INFO

***Konstantin P. Golovko**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153

Igor M. Samokhvalov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: igor-samokhvalov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4590-8088

Maxim S. Grishin, adjunct; e-mail: al13max@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0846-3432; eLibrary SPIN: 8766-2055

Artem M. Nosov, candidate of medical sciences; e-mail: artem_svu06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9977-6543; eLibrary SPIN: 7386-3225

Andrey B. Yudin, candidate of medical sciences; e-mail: yudin_a73@mail.ru; eLibrary SPIN: 7060-1221

Аркадий Янович Ковалевский, слушатель;
e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru; eLibrary SPIN: 1630-7857

Андрей Сергеевич Бagnенко, кандидат медицинских наук;
e-mail: BagnenkoA.S.MFS@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9293-4390; eLibrary SPIN: 4360-6869

Иван Максимович Ковалишин, врач ультразвуковой диагностики; e-mail: ikovalishin52@gmail.com

Arkady Y. Kovalevsky, student;
e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru; eLibrary SPIN: 1630-7857

Andrey S. Bagnenko, candidate of medical sciences; e-mail:
BagnenkoA.S.MFS@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9293-4390;
eLibrary SPIN: 4360-6869

Ivan M. Kovalishin, ultrasound diagnostics doctor;
e-mail: ikovalishin52@gmail.com