

МЕСТНЫЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ПУТИ ИХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

© Е.В. Будко, Д.А. Черникова, Л.М. Ямпольский, В.Я. Яцук

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России,
Курск, Россия

В последнее время за рубежом и в нашей стране всё большее распространение получают местные гемостатические средства (МГС). Они действуют направленно и могут быть использованы как при повреждении крупных сосудов, так и при диффузном кровотечении. В статье рассматриваются химическая природа, физико-химические характеристики материалов и механизмы активности МГС, возможные направления их совершенствования. МГС чаще всего классифицируют по механизму действия.

На сегодняшний день популярными группами являются «мукоадгезивные агенты» (хитозан, амилопектин) и «концентраты факторов свертывания» (цеолиты, каолин). Также выделяют группу «стимуляторы агрегации и адгезии» (коллаген, целлюлоза). При этом, представители вышеуказанных групп имеют общие характеристики – очень высокую пористость и гидратационную способность. Еще одна группа объединяет вещества, «способствующие денатурации белков» (неорганические соли металлов, а также соли акриловой кислоты и ее производных). Полиакрилаты также являются основой клеев с гемостатической активностью. Однако, большинство современных МГС являются комплексными и именно эта группа является наиболее перспективной. Все средства, начиная от гемостатических губок производства Зеленая Дубрава (Россия) и Nyscomed, Такеда (Австрия, Норвегия), до гемостатических материалов производства MedTrade (Великобритания), Etiguette и Z-Medica (США), сочетают в себе сорбционные и собственно тромбообразующие свойства. Часто под торговыми марками скрываются оригинальные композиции и, тем более, технологии: Quick Relief, BioSeal, BallistiClot, Hemaderm, CELOX Gauze PRO, OMNI-STAT Hemostatic Gauze for minor external bleeding. Наиболее эффективными признаны МГС на основе хитозана и каолина в форме повязок, обработанных тромбоформирующим средством, например искусственными тромбоцитами или другими факторами свертывания.

Ключевые слова: местные гемостатические средства; гемостатические губки; цеолиты; хитозан; метилцеллюлоза; коллаген; желатин.

LOCAL HEMOSTATIC AGENTS AND WAYS OF THEIR IMPROVEMENT

E.V. Budko, D.A. Chernikova, L.M. Yampolsky, V.Y. Yatsyuk

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Recently, local hemostatic agents (LHA) have become increasingly popular abroad and in our country. They act in a targeted way and can be used both in damage to large vessels and in diffuse bleeding. In the article, chemical nature, physical and chemical characteristics of materials and mechanisms of LHA activity are considered, directions of their improvement are shown. LHA are mostly classified by mechanism of action.

To date, the popular groups of hemostatic agents are «mucoadhesive agents» (chitosan, amylopectin) and «coagulation factors concentrators» (zeolites, kaolin). Other authors distinguish the



group of «aggregation and adhesion stimulants» (collagen, cellulose). Here, representatives of these groups have common characteristics – very high porosity and hydration ability. Another group includes substances that «promote protein denaturation» (inorganic salts of metals, as well as salts of acrylic acid and its derivatives). Polyacrylates are the basis of adhesives with hemostatic activity. However, most modern LHA are complex drugs and it is just this group that is most promising. All means, from hemostatic sponges produced by Zelyonaya Dubrava (Russia) and Nycomed, Takeda (Austria, Norway), and to hemostatic materials of MedTrade manufacture (Great Britain), Etiguette and Z-Medica (USA), combine sorption and, actually, thrombotic properties. The trademarks often imply original compositions and, especially, technologies: Quick Relief, BioSeal, BallistiClot, Hemaderm, CELOX Gauze PRO, OMNI-STAT Hemostatic Gauze for minor external bleeding. The most effective LHA are those based on chitosan and kaolin in the form of dressings with embedded clot-forming substance, for example, with artificial platelets or other coagulation factors.

Keywords: *local hemostatic agents; hemostatic sponges; zeolites; chitosan; methylcellulose; collagen; gelatin.*

Существует большое количество методов остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения – сдавление ткани печени и селезенки зажимом, кетгутовой сеткой, наложение гемостатических швов, другие физические, а также фармакологические методы достижения гемостаза. В последнее время за рубежом и в РФ всё большее распространение получают местные гемостатические средства (МГС), которые относят к «щадящим» средствам остановки кровотечения [1]. Они действуют прицельно и могут быть использованы при повреждении крупных сосудов и при диффузной кровоточивости (паренхиматозный орган, губчатая кость и др.), когда физические и системные методы гемостаза оказываются неэффективными [2].

Аппликационные МГС представлены различными формами выпуска: гели, клеи, порошки, тканые и нетканые материалы, гемостатические губки, растворы и пудры. Цель всех известных на сегодня МГС состоит в имитации специфических процессов естественного гемостаза, их ускорении или в быстром формировании фибринового сгустка с использованием иного механизма [3]. При этом, *гемостатик, не способный предотвратить диффузное кровотечение в течение двух минут, следует считать не эффективным* [4].

По механизму активизации гемостаза предложено деление местных гемостатиков на пассивные, активные, текущие агенты и герметики [5]. Пассивные запускают естественный каскад тромбообразования через сорбцию и агрегацию; к ним относят коллагеновые препараты, препараты на основе целлюлозы, желатина. Активные гемостатики содержат компоненты каскада тромбообразования. Две другие категории – текущие агенты и герметики, включают фибриновые клеи, полимеры полиэтиленгликоля (ПЭГ), альбумин, глутаровый альдегид и цианоакрилат. Кроме того, выделяют *абсорбирующие, биологические, синтетические, перевязочные средства* [6]. Используемые в операционной современные гемостатические материалы по природе осуществления гемостаза [4] делят на две группы: *осуществляющие ускоренный химический локальный гемостаз и выполняющие роль физических (механических) агентов запуска агрегации тромбоцитов*. Популярны среди хирургов типичный представитель первой группы – микрофибрилярный коллаген, из второй предпочтительны желатиновые губки, окисленное целлюлозное волокно и амилопектин.

По механизму активности местные гемостатики принято делить на:

- *сосудосуживающие и проагрегационные;*

- плазменные факторы свертывания;
- ингибиторы фибринолиза;
- стимуляторы агрегации и адгезии;
- способствующие денатурации белков;

- комбинированные [2,7].

В последние годы отечественные и зарубежные производители поставляют на рынок большое количество материалов местного применения. В 2003 г. в Вооруженных силах США было принято на снабжение первое местное гемостатическое средство на основе синтетического цеолита QuikClot (Z-Medica, США), а затем и препарат на основе хитозана – «Hemcon» (Hemorrhage Control Technologies Inc., США). Эти гемостатики, соответственно, и легли в основу создания групп МГС – концентраторов факторов свертывания и мукоадгезивных (способных удерживаться на слизистой) МГС [8]. К этим двум добавляют группу прокоагулянтных средств [1].

На страницах периодической печати постоянно обсуждается вопрос о выборе метода гемостаза и гемостатического средства, а также возможные механизмы их активности. При этом, описание гемостатиков чаще проводят не по классификационному принципу, а по принадлежности к группе продукта – фибринсодержащие, цианакрилаты, содержащие целлюлозу, коллаген, желатин и др.

В данной работе рассмотрена химическая природа и физико-химические характеристики материалов МГС. В большинстве своем это биоразлагающийся материал, адаптированный к живой ткани. В работе приводятся патентованные названия и характеристики гемостатических средств, широко обсуждаемых в научной литературе. МГС, внесенные в Регистр лекарственных средств России на 2018 г., представлены в таблице 1.

Рассмотрим гемостатические средства в соответствии с их химической природой.

Гемостатики белковой природы

Коллаген – белок, составляющий основу соединительной ткани животных ор-

ганизмов. Структурная и химическая стабильность коллагена, его физические особенности обусловлены уникальной организацией трёхспиральных макромолекул, которые, в свою очередь, при физиологической температуре, pH и ионной силе агрегируют с образованием трёхмерной сети межмолекулярных связей различной природы. При контакте с «петлями» спиралей коллагена входящие молекулы и клетки образуются соединения включения (клатраты). Коллаген ускоряет естественный путь коагуляции и запускает процесс свертывания крови в момент первого контакта фибрилл материала с тромбоцитами. Агрегированные тромбоциты подвергаются нормальным морфологическим изменениям – дегранулируются, высвобождая АДФ, серотонин, тромбоксан A₂, помогающий сформировать сгусток. Таким образом, основной гемостатический механизм действия коллагена – агрегация и активация тромбоцитов.

Диспергированный коллаген в концентрации выше 0,5% образует стойкие эмульсии типа М/В. В обезвоживающих условиях из тонкого слоя дисперсии получают прозрачные нехрупкие пленки, при распылительной сушке – порошки. Технология производства губки коллагеновой основана на методе сублимационной (лиофильной) сушки тонкого слоя раствора коллагена. В процессе сублимации кристаллов замерзшей воды в глубоком вакууме получают высокопористые губки, в которых объем сквозных и тупиковых пор составляет 50-90% общего объема губки. Такая губка обладает высокой сорбционной способностью и вбирает в себя количество влаги, превышающее многократно собственный вес, практически не увеличиваясь в размерах. Гемостаз достигается в пределах 2-5 минут. Коллаген в течение 5 минут образует водо- и воздухопроницаемый гелеобразный слой, однако пластина губки должна быть плотно прижата к раневой поверхности (препарат плохо адгезируется к неровной раневой поверхности из-за ригидности коллагеновых волокон).

Таблица 1

МГС, внесенные в Регистр лекарственных средств в России на 2018 г.

Основной материал	Добавочные компоненты	Торговое название (фирма, страна)
Коллаген	+ тромбоциты	Тромбокол (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия) Коллап Апан (ООО Интермедапатит, Россия)
	+фурацилин +борная кислота	Губка коллагеновая (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+метилурацил	Метуракол (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+тромбоциты + раст. антисептик сангвиритрин + +гентамицин	Тромбокол-АС Тромбокол-АГ (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+тромбин +фибриноген +альбумин +натрия хлорид +натр.цитрат +рибофлавин	Тахокомб (Такеда Австрия, Норвегия)
	+фермент дегестаза (коллагеназа)	Повязка «Дигестол» (ЗАО «Зелёная дубрава», Россия)
	+коллодное серебро или линкомицин / гентамицин/ метронидазол/ клафоран, диоксидин / рифампицин/ изониазид	Коллап Апан-С, Коллап Апан-Л, Коллап Апан-Г, Коллап Апан-М, Коллап Апан-К, Коллап Апан-Р, Коллап Апан-Д, Коллап Апан-И (ООО «Интермедапатит», Россия)
Желатин		Спонгостан (Johnson & Johnson, США), Серджифло (Johnson & Johnson, США)
	+ канамицин	Желпластан (ООО НПО Танаис, Россия)
Хитозан		HemCon (Hemorrhage control technologies inc., США) Celox (Med Trade, Великобритания) Гемофлекс Комбат (ООО Инмед, Россия)
Окисленное целлюлозное волокно		Серджисел (Johnson & Johnson, США)
Амилопектин Альгиновые кислоты	альгинат натрия + фурагин	Салфетки кровоостанавливающие Колетекс-САФГ-Гем (ООО Колетекс, Россия)
	альгинат кальция + экстракты коры дуба, крапивы, зверобоя, хвоща	Полигемостат (ООО Технопарк-Центр, Россия)
Цеолит		QuikClot (Z-Medica, США) Гемостоп (НПЦ Фармзащита, Россия)

Эффективность коллагеновых губок проявляется лишь при умеренном паренхиматозном кровотечении. При массивном, смешанном кровотечении они «смываются» с раневой поверхности. В организме коллаген подвергается ферментативному расщеплению, срок полной резорбции ограничен 4-мя неделями. В эксперименте *in vivo* через две недели на месте пластины сохраняется рыхлая масса, а прилежащие ткани имеют элементы умеренного воспаления. В более поздние сроки материал пластины замещается и может быть принят (при гистологическом исследовании) за соединительную ткань или участок склероза [9].

Большинство современных МГС на основе коллагена содержат вещества, влияющие на отдельные стадии свертывания крови [4]: тромбоциты («Тромбокол»), тромбин, фибриноген («ТахоКомб»), эпсилон-аминокапроновую кислоту, гидроксипапатит и др. При взаимодействии коллагена с растворами, содержащими кальций, катионы прочно связываются, входя внутрь тройной спирали. В результате, ее конформация изменяется таким образом, что молекулы воды перестают удерживаться данным участком тройной спирали, это приводит к локальной потере воды и «сшивке» структуры – образуется более

жесткий губчатый материал. Органические катионы – алкалоиды, так же как и ионы тяжелых металлов стереохимически связываются коллагеном, а мало- и неионизированные вещества не образуют прочных связей. Это свойство позволяет регулировать активность лекарственных средств в составе коллаген-содержащих форм.

Наиболее распространённая в России «Гемостатическая коллагеновая губка» (Лужский завод БЕЛКОЗИН) в своем составе содержит антисептики фурацилин и борную кислоту. Из зарубежных гемостатиков в России наиболее широкое распространение получил фибрин-коллагеновый биополимер «ТахоКомб» [10], состоящий из коллагеновой пластины, покрытой с одной стороны высококонцентрированными тромбином, фибриногеном и аprotинином. После контакта с кровоточащей раной или другими жидкостями факторы свёртывания крови растворяются и создают связи между носителем – коллагеном и раневой поверхностью. «ТахоКомб» обладает способностью герметизации поверхности, что бывает необходимо в отдельных ситуациях. Его аналогом в России является губка «Тромбокол» [11].

Желатин – продукт частичной деструкции коллагена. Так же как коллаген, он обеспечивает физическую матрицу для инициирования свертывания крови. Желатин эффективно контролирует кровотечение малых сосудов, рекомендуется к использованию в качестве гемостатической пробки, обернутой в окисленную целлюлозу. pH желатиновых пенопластов близок к 7 и поэтому они могут использоваться в сочетании с тромбином или другими веществами для усиления гемостатического действия. Гранулы желатина позволяют сконцентрированному тромбину быстро реагировать с фибриногеном пациента и формировать механически устойчивый фибриновый сгусток. По мере того, как кровь просачивается через желатиновый матрикс, гранулы гемостатика разбухают примерно на 20% за 10 минут, ограничивая течение крови и обеспечивая мягкую

тампонаду, конформно подходящую по форме раны. Получаемый сгусток резорбируется в течение 6-8 недель. Из недостатков желатиновых препаратов можно отметить возможность эмболии при попадании в сосуд и сдавливание тканей в результате набухания в случае герметизации раны, их также нельзя использовать для закрытия разрезов кожи, поскольку попадание желатина в разрез может помешать соединению и заживлению краёв кожной раны. Главный недостаток желатина в его бактериоёмкости, то есть, он может стать очагом инфекции.

Продукты из желатина имеют различную консистенцию. Например, «Спонгостан» – мелкий порошок (пудра). Для эффективного применения его смешивают с физиологическим раствором до получения рыхлой пасты, которую можно нанести руками или аппликатором. «Серджифло» из свиного желатина – текучая пенящаяся масса. Применяется в виде геля, которым обрабатывают кровоточащие труднодоступные места и полости. При смешивании с физиологическим раствором и жидкостями организма расширяется в объеме. Желатиновая губка «Спонгостан» изготовлена из нейтрализованной желатиновой пены, не применяется в инфицированных зонах, или должна быть удалена после гемостаза, нерастворима в воде, но полностью рассасывается за несколько недель. При гистологических исследованиях может напоминать шовный материал [9].

В России зарегистрирован препарат «Желпластан» (Патент 2067447 RU) – порошкообразное средство с гемостатической активностью. Лечение экспериментальных язв желудка «Желпластаном» в сочетании с гранулированным сорбентом – диовином – способствует ускорению смены фаз язвенного процесса и достоверно ускоряет процессы репарации тканей желудка [12]. Эффективность данных МГС достигается благодаря сорбционным (поглощение жидкости и концентрирование факторов тромбообразования) и адгезионным (иницирование свертывания) свойствам

порошков при отсутствии повреждающего действия на ткань.

Полисахариды. Высокомолекулярные углеводы представляют собой длинные линейные или разветвлённые цепочки моносахаридных остатков, соединённых гликозидной связью. В качестве гемостатиков применяются целлюлоза, хитин (в природе выполняют структурные функции), а также крахмал (резервные функции) и др.

Преимуществом целлюлозных волоконистых материалов является наличие различных форм: тканей (марли), нетканых и трикотажных полотен, ваты и т.п. Марля обладает высокой адгезией к ране, в то же время нельзя отрицать высокие гигиенические, сорбционные и физико-механические свойства повязок на основе целлюлозных волокон. Тканые и нетканые материалы являются наиболее распространённым носителем гемостатических средств, относящихся к группам: плазменные факторы свертывания, сосудосуживающие и проагрегационные, ингибиторы фибринолиза и т.д.

После химической модификации целлюлоза приобретает собственную физиологическую активность, что позволяет ее использовать в качестве лечебной формы без присоединения лекарственных веществ. Так, карбоксиметилцеллюлоза, содержащая функциональные группы кислотного типа, способна связывать в раневой среде пептиды, в частности эластазу, и таким образом подавлять ее активность. Хорошо известно применение монокарбоксилцеллюлозы в качестве кровоостанавливающей марли. Высокая биоинертность карбоксиметилцеллюлозы позволяет использовать ее в качестве барьерного средства, например, в форме гидрогеля («Мезогель») для профилактики спаечного процесса брюшной полости. На-карбоксиметилцеллюлоза обладает выраженным стимулирующим действием на репаративные процессы, ускоряет образование и созревание грануляционной ткани, активно влияет на процессы фибриллогенеза. Порошок На-карбоксиметилцеллюлозы набу-

хает, образуя прозрачные гели и вязкие растворы-гели, после высыхания геля образуются пленки. Эти преобразования карбоксиметилцеллюлозы эффективно применяются при гемостазе.

Окисленная метилцеллюлоза при местном наложении абсорбирует кровь, способствует образованию тромбоцитарного и, в дальнейшем, фибринового сгустка. Материал имеет хлопко-подобную консистенцию, не прилипает (Патент №2563279 RU). Окисленная целлюлоза действует как едкое вещество, привнося в механизм гемостаза искусственный компонент образования сгустка. Контакт с влажной средой запускает процесс деградации с высвобождением целлюлозной кислоты и понижением локального pH. Низкий уровень pH окисленной целлюлозы одновременно с локальной вазоконстрикцией вызывает лизис эритроцитов. Высвобожденный из эритроцитов гемоглобин реагирует с целлюлозной кислотой и формирует кислый гематин. Это объясняет изменение цвета гемостатика в ране с исходного (белого или желтоватого) на коричневый в момент взаимодействия с кровью. С другой стороны, низкий уровень pH способствует коагуляционному некрозу, что существенно ограничивает применение МГС из окисленной метилцеллюлозы. Материал обычно растворяется, превращаясь в гелеподобную субстанцию, которая покрывает место повреждения кровеносных сосудов. Полностью рассасывается за 1-2 недели без реакций ткани, гистологически его присутствие в тканях не прослеживается [9].

МГС из окисленной регенерированной целлюлозы «Surgicel Fibrillar» представляет собой нетканый 7-слойный материал, он не крошится при нарезании, обладает хорошей адгезией к ткани, волокнистая структура позволяет легко моделировать размер и форму фрагмента накладывается целиком, слоями, пучками и турундами и поэтому удобен для применения в труднодоступных местах. Среднее время остановки кровотечения 2–4 минуты.

Полимеры из группы азотсодержащих полисахаридов: хитин (N-ацетил-

глюкозамин) и хитозан (N-деацетилированный глюкозамин) широко применяются в медицине с начала 2000-х [13], хотя известны науке около двух столетий. Хитозан, в отличие от хитина, не разлагается в организме специфическими ферментами. Потеря биodeградации компенсируется появлением в хитозане полиэлектролитных свойств – образование гелей с аномальным повышением вязкости при уменьшении концентрации полимера. Хитозан дает прочные соединения с белками, анионными полисахаридами, образует хелатные комплексы с металлами. Он концентрирует эритроциты, факторы свертывания крови и тромбоциты в месте кровотечения. Полимер несет заряд, что способствует свертыванию крови при контакте с эритроцитами и стимулирует выделение вазоконстрикторов, таких как тромбоксан и эндотелин [5].

Порошок, состоящий из D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, например, «Celox» [8], обладает способностью абсорбции крови в 11 раз больше собственного веса. Гранулы «Celox» также могут быть нанесены непосредственно на рану и остановить кровотечение без механического сдавливания. Продукция «Celox» в основном используется для остановки кровотечения в экстренных случаях. Более эффективным, чем действие порошка, считается применение бинта «Celox gauze», «Celox Rapid». Повышение гемостатической эффективности показано на примере совмещения пропитки нетканого материала хитозаном и полимером с тромбообразующей активностью «PolySTAT». При сравнении полученного материала с коммерчески доступной марлей, содержащей хитозан «Celox Rapid», заметных различий в размере волокон, морфологии и размере пор не наблюдалось. Однако, «PolySTAT» на хитозане продемонстрировал более быструю абсорбцию крови [14].

Возможность получения производных, аналогичных производным целлюлозы привело к синтезу эфиров хитина/хитозана. Композитную гемостатическую губку получили из карбоксиметилхитозана и

альгината натрия в качестве основных материалов и CaCl_2 в качестве сшивающего агента [15]. N- и O-сульфатированные производные карбоксиметил-хитина/хитозана, напротив, препятствуют свертыванию крови благодаря селективной адсорбции антитромбина.

Амилопектин. Гемостаз препаратами из амилопектина (крахмала) считается близким к механическому гемостазу. Амилопектин образован разветвленными цепочками остатков α -глюкозы, соединенных гликозидными связями. У амилопектина цепочки ветвятся чаще, чем у амилозы, и реже, чем у гликогена; в целом, макромолекула существует в виде шаровидной структуры. Амилопектиновые гранулы активно абсорбируют жидкую фракцию крови, и гидратация приводит к необратимому изменению в структуре – разделению цепей и набуханию гранулы. Абсорбция воды из крови приводит к концентрированию форменных элементов и белков свертывания крови. Крахмал (амилопектин) уступает гемостатиками из желатина и окисленной целлюлозы по объему абсорбции жидкости и скорости резорбции. К недостаткам также следует отнести более низкую, по сравнению с желатином, скорость обеспечиваемого гемостаза.

Современные исследования крахмала направлены на повышение скорости набухания и растворимости. Полисахаридная гемостатическая система «PerClotR» состоит из частиц очищенного модифицированного растительного рассасывающегося крахмала (AMPR). В исследовании, проведенном в 2009 г., была продемонстрирована эффективность использования гемостатического порошка в виде микропористых полисахаридных «гемосфер» [16].

Производные акриловой кислоты. Акриловая кислота – простейший представитель одноосновных непредельных карбоновых кислот. Акриловая кислота сильно раздражает кожные покровы. Раздражает слизистую оболочку глаз (порог раздражающего действия 0,04 мг/л). Обладает химическими свойствами карбоновых ки-

слот: образует соли, хлорангидрид, ангидриды, сложные эфиры, амиды и пр. В присутствии инициаторов полимеризации образует полиакриловую кислоту.

Полиакриловая кислота взаимодействует с молекулами альбумина по механизму ионной связи, при этом возникает устойчивый комплекс – матрица – и формируется прочная полиметакрилатная плёнка. Это свойство применено для сшивания краев раны медицинскими клеями на основе полиакрилата. Гемостаз при использовании гидрофобных цианокрилатных клеев осуществляется за счет формирования на раневой поверхности клеевой пленки. В то же время, цианокрилатные клеи отличаются общей и местной токсичностью и вызывают некротические изменения в зоне аппликации. В связи с быстрым остеклением таких клеев на поверхности ран и слабой связи с тканями известны случаи раннего отторжения клеевой пластинки с возобновлением опасного для жизни кровотечения [17].

Феракрил – неполная железная соль полиакриловой кислоты с содержанием железа от 0,05 до 0,5%. Уникальный гемостатический эффект феракрила основан на его способности образовывать в воде поликомплексы с белками, в т.ч. крови, при значениях pH в пределах от 2,9 до 4,0, даже при отсутствии фибриногена.

Гемоблок – серебряная соль полиакриловой кислоты, содержит наночастицы серебра. Этим обусловлены бактерицидное и бактериостатическое действия препарата. «Гемоблок» применяют наружно при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях. Для этого смачивают стерильные ватные или марлевые тампоны и прикладывают к кровоточащей, предварительно осушенной поверхности. Гемостатический эффект достигается в течение 1-2 мин за счёт образования сгустка с белками плазмы крови, прежде всего, с альбумином. В последующем молекулы альбумина восстанавливают ионы серебра, чем обусловлен бактерицидный эффект плёнки. Постепенно фибрин замещает поверхностную струк-

туру «гемоблок»-белок, а полиакрилатная матрица плазмолизируется [18].

«PolySTAT» – синтетический полимер на основе метакрилата. для имитации FXIIIa-опосредованной стабилизации фибрина, показывая множественные фибрин-связывающий домены на линейные водорастворимые (гидроксиэтил) метакрилата (гема) и в *N*-hydroxysuccinimide метакрилат (NHSMA) полимерной основе [п(Хема-ко-NHSMA)] [19]. Прототипом «PolySTAT» послужил фактор свертывания крови XIII – содержащийся в крови белок, способствующий укреплению тромбов. «PolySTAT» индуцирует гемостаз путем сшивания фибриновой матрицы внутри сгустков. Кроме того, синтетический «PolySTAT» связывается специально с мономерами фибрина и равномерно интегрируется в волокна фибрина во время полимеризации фибрина, в результате чего укрепляется, гибридная полимерная сеть с повышенной устойчивостью к ферментативной деградации.

Алюмосиликатные минералы – цеолиты (каолин). Структурная пористость неорганического полимера $AlSiO_4$ определяет применение алюмосиликатов в качестве адсорбентов. Открытая каркасно-полостная структура имеет отрицательный заряд, что позволяет им задерживать большое количество катионов, например кальция – кофактора в коагуляционном каскаде. На основе синтетического цеолита разработано несколько эффективных МГС. Препараты не растворимы, но биосовместимы. В армии США для остановки наружных массивных кровотечений был принят «QuikClot». Механизм гемостаза «QuikClot» включает адсорбирование порошком воды из крови, концентрирование факторов свертывания крови, активацию тромбоцитов и последующее продвижение ступеней в коагуляционном каскаде. Другой препарат на основе цеолита – «Гемостоп» – разработан в России. Порошок целесообразно засыпать непосредственно к источнику кровотечения и наложить ватно-марлевый тампон или бинт. В качестве отрицательных сторон воздействия цеоли-

тов отмечено образование ожогов вследствие выделения тепла при гидратации и необходимость ручной компрессии в течение 5-7 мин до достаточного промокания порошка. Для компенсации негативных эффектов цеолита его частично гидратируют (снижение разогрева) и закладывают в сетчатый носитель. Например «Quik Clot Combat Gauze» (QCG) – нетканый бинт, пропитанный каолином, – оценен медиками благодаря рулонной форме, совмещающей гемостатику химическую и компрессионную [20].

Итак, анализ научных публикаций по рассматриваемой проблеме демонстрирует постоянное внимание к изучению опыта применения значительного количества гемостатических изделий, предложенных для местной остановки кровотечения, а также к новым разработкам, ведущимся в этом направлении. Обращает на себя внимание широкий ассортимент МГС у специализированных фирм-производителей. Причем, импортные средства имеют большее разнообразие по формам, а российские фирмы идут по пути наполнения формы сопутствующими препаратами.

Наиболее эффективные МГС являются комбинированными. Соответственно, механизм их активности является сочетанным. Большинство рассмотренных гемостатически-активных компонентов относятся к средствам, активирующим естественные процессы свертывания за счет концентрации факторов свертывания, адгезии и агрегации тромбоцитов. Адгезия и агрегация факторов свертывания на МГС из коллагена, желатина, целлюлозы, хитина, крахмала происходит благодаря высокой гигроскопичности этих материалов. Концентрация факторов свертывания на каолине также происходит за счет высокой поглощающей способности этого сорбента. Осушение места воздействия и, за счет этого, повышение вязкости крови, концентрирование факторов свертывания, сближает принцип гемостатической активности белков, целлюлозных материалов, алюмосиликатных и др. сорбентов. Возможность

к созданию сетчатых структур полимерами и способность к формированию ионных комплексов каолином одинаково приводит к эффективному удерживанию макромолекул и, соответственно, повышению возможности тромбообразования.

Несмотря на многочисленность и разнообразие существующих активных компонентов, а также вариативность их сочетаний при производстве комбинированных препаратов, до сих пор не создан гемостатик, полностью отвечающий потребностям клинической медицины. Гемостатик должен: остановить кровотечение (тромбообразование) в течение 2 минут или менее; действовать в широком диапазоне температур; не повреждать окружающие ткани, не вызывать болевых ощущений от сдавления или термического повреждения; быть готовым к использованию и легко наносится, в т.ч. в экстремальных условиях, для сложных ран, а также деградировать или легко удаляться из раны; иметь длительный срок хранения; быть бактерицидным; применимым при нарушениях функции свертывания крови, быть экономически эффективным.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективными направлениями совершенствования гемостатиков являются: синтез препаратов на основе производных хитозана или коалина, создание новых форм (порошок или гранулы, засыпаемые в область кровотечения, пасты, тканые материалы специфичного плетения; носители для гемостатиков – аппликаторы для порошков, с помощью которых можно остановить кровотечение в глубоких ранах с узким входным отверстием и полостях; бинты Z-fold (бинт, пропитанный гемостатиком и сложенный гармошкой); сетки, удерживающие каолин; возврат к исторически первым и незаслуженно забытым: бинты из хлопка), синтез новых полимеров, например «PolySTAT», синтез искусственных тромбоцитов и других факторов свертывания.

Еще одно активно развивающееся направление – создание комплексных препа-

ратов, соединяющих в себе сорбционные и, собственно, тромбообразующие свойства, к которым относится большинство современных местных гемостатических средств, начиная от гемостатических губок производства Зеленая Дубрава (Россия) и Nyscomed, Такеда (Австрия, Норвегия), до гемостатических материалов производства MedTrade (Великобритания), Этикон и Z-Medica (США). Наиболее эффективными являются

местные гемостатические средства на основе нетканых материалов или губок, обработанных тромбоформирующим средством. Обращает на себя внимание широкий ассортимент местных гемостатических средств у специализированных фирм-производителей. Причем, импортные препараты имеют большое разнообразие по физическим формам базового материала, а российские – по комбинациям на основе базового.

Литература

1. Самохвалов И.М., Рева В.А., Пронченко А.А., и др. Местные гемостатические средства: новая эра в оказании догоспитальной помощи // Политравма. 2013. №1. С. 80-86.
2. Петлах В.И. Результаты применения местных гемостатиков в медицине катастроф // Медицина катастроф. 2014. №4 (88). С. 21-24.
3. Galanakis I., Vasdev N., Soomro N. A Review of Current Hemostatic Agents and Tissue Sealants Used in Laparoscopic Partial Nephrectomy // Reviews in Urology. 2011. Vol. 13, №3. P. 131-138. doi:10.3909/riu0524
4. Луцевич О.Э., Гринь А.А., Бичев А.А., и др. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии // Московский хирургический журнал. 2016. Т. 49, №3. С. 12-20.
5. Kumar S.M.P. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery // Asian Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2016. Vol. 9, №3. P. 35-41.
6. Achneck H.E., Sileshi B., Jamiolkowski R.M., et al. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents: Efficacy and Recommendations for Use // Annals of Surgery. 2010. Vol. 251, №2. P. 217-228. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
7. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Жидков Е.А., и др. Гемостатические средства местного действия (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40, №7. С. 9-15. doi:10.30906/0023-1134-2006-40-7-9-15
8. Самохвалов И.М., Головкин К.П., Рева В.А., и др. Применение местного гемостатического средства «CELOX» в экспериментальной модели массивного смешанного наружного кровотечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. Т. 44, №4. С. 187-191.
9. Молчанова А.А., Гринберг В.Б., Кушиков К.Т. Кровоостанавливающие средства в гистологических препаратах // Вестник АГИУВ. 2018. №2. С. 23-26.
10. Бунатян А.Г., Завенян З.С., Багмет Н.Н., и др. Проблемы гемостаза и герметизма при резекциях печени с использованием фибрин-коллагеновой субстанции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2003. №9. С. 18-23.
11. Истранов Л.П., Абоянц Р.К., Белозерская Г.Г., и др. Местные гемостатические средства на основе коллагена // Фармация. 2007. №7. С. 29-32.
12. Романцов М.Н., Чередников Е.Ф., Даниленко В.И., и др. Морфологическая характеристика процессов репарации моделированных кровотокающих дефектов желудка при лечении желупластом и диовином // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, №1. С. 81-86. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-81-86
13. Скрыбин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. М.: Наука; 2002.
14. Chan L.W., Kim Ch.H., Wang X., et al. PolySTAT-Modified Chitosan Gauzes for Improved Hemostasis in External Hemorrhage // Acta Biomaterialia. 2016. Vol. 31. P. 178-185. doi:10.1016/j.actbio.2015.11.017
15. Hu Zh., Ouyang Q.Q., Cheng Y., et al. Optimization of preparation process and characterization of carboxymethyl chitosan/sodium alginate hemostatic sponge // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2017. Vol. 213. P. 012045. doi:10.1088/1757-899X/213/1/012045
16. Antisdell J.L., West-Denning J.L., Sindwani R. Effect of microporous polysaccharide hemospheres (MPH) on bleeding after endoscopic sinus surgery. Randomized controlled study // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2009. Vol. 141, №3. P. 353-357. doi:10.1016/j.otohns.2009.06.078
17. Achneck H.E., Sileshi B., Jamiolkowski M., et al. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents // Annals of Surgery. 2009. Vol. 251, №2. P. 217-228. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
18. Плоткин А.В., Покровский Е.Ж., Воронова Г.В., и др. Оценка эффективности гемостатического действия препарата «гемоблок» при полостных и лапароскопических вмешательствах. Мультицентровые клинические исследования // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, №1. С. 56-61.

19. Chan L.W., Wang X., Wei H., et al. A Synthetic Fibrin-Crosslinking Polymer for Modulating Clot Properties and Inducing Hemostasis // *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, №277. P. 1-11. doi:10.1126/scitranslmed.3010383
20. Travers S., Lefort H., Ramdani E., et al. Hemostatic dressings in civil prehospital practice: 30 uses of QuikClot Combat Gauze // *European Journal of Emergency Medicine*. 2016. Vol. 23, №5. P. 391-394. doi:10.1097/MEJ.0000000000000318

References

1. Samokhvalov IM, Reva VA, Pronchenko AA, et al. Local hemostatic measures: the new era in delivery of prehospital aid. *Polytrauma*. 2013;(1):80-6. (In Russ).
2. Petlakh VI. Results of Use of Local Hemostatics in Disaster Medicine. *Disaster Medicine*. 2014;4(88): 21-4. (In Russ).
3. Galanakis I, Vasdev N, Soomro N. A Review of Current Hemostatic Agents and Tissue Sealants Used in Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Reviews in Urology*. 2011;13(3):131-8. doi:10.3909/riu0524
4. Lutsevich OE, Grin AA, Bichev AA, et al. Features of the application of hemostatic material topical surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2016;49(3):12-20. (In Russ).
5. Kumar SMP. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian Journal Pharmaceutical and Medical Research*. 2016;9(3): 35-41.
6. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, et al. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents Efficacy and Recommendations for Use. *Annals of Surgery*. 2010;251(2):217-28. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
7. Belozerskaya GG, Makarov VA, Zhidkov EA, et al. Local hemostatics (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2006;40(7):9-15. (In Russ). doi:10.30906/0023-1134-2006-40-7-9-15
8. Samokhvalov IM, Golovko KP, Reva VA, et al. Usage of local hemostatic agent «Celox» in experimental model of massive external bleeding. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2013;44(4):187-91. (In Russ).
9. Molchanova AA, Grinberg VB, Kushikov KT. Blood vessels in histological preparations. *Herald ASIAME*. 2018;(2):23-6. (In Russ).
10. Bunatyan AG, Zavenyan ZS, Bagmet HH, et al. Problemy gemostaza i germetizma pri rezektsiyakh pecheni s ispol'zovaniyem fibrin-kollagenovoy substantsii. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2003;(9):18-23. (In Russ).
11. Istranov LP, Aboyants RK, Belozerskaya GG, et al. Collagen-based local hemostatics. *Pharmacy*. 2007;(7):29-32. (In Russ).
12. Romantsov MN, Cherednikov EF, Danilenko VI, et al. Morphological Characteristics of Processes of Simulated Bleeding Gastric Defects Reparation in Treatment with Gelplastan and Diovin. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2017;6(1):81-6. (In Russ). doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-81-86
13. Skryabin KG, Vikhoreva GA, Varlamov VP. *Khitin i khitozan. Polucheniye, svoystva i primeneniye*. Moscow: Nauka; 2002. (In Russ).
14. Chan LW, Kim ChH, Wang X, et al. PolySTAT-Modified Chitosan Gauzes for Improved Hemostasis in External Hemorrhage. *Acta Biomaterialia*. 2016;31:178-85. doi:10.1016/j.actbio.2015.11.017
15. Hu Zh, Ouyang QQ, Cheng Y, et al. Optimization of preparation process and characterization of carboxymethyl chitosan/sodium alginate hemostatic sponge. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2017;213:012045. doi:10.1088/1757-899X/213/1/012045
16. Antisdel JL, West-Denning JL, Sindwani R. Effect of microporous polysaccharide hemospheres (MPH) on bleeding after endoscopic sinus surgery. Randomized controlled study. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2009;141(3):353-7. doi:10.1016/j.otohns.2009.06.078
17. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski M, et al. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents. *Annals of Surgery*. 2009;251(2):217-28. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
18. Plotkin AV, Pokrovskij EZh, Voronova GV, et al. The evaluation of the effectivity of hemostatic activity of Haemoblock for local topical use Haemoblock in different surgical situations. Multi-center clinical trials. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2015;8(1):56-61. (In Russ).
19. Chan LW, Wang X, Wei H, et al. A Synthetic Fibrin-Crosslinking Polymer for Modulating Clot Properties and Inducing Hemostasis. *Science Translational Medicine*. 2015;7(277):1-11. doi:10.1126/scitranslmed.3010383
20. Travers S, Lefort H, Ramdani E, et al. Hemostatic dressings in civil prehospital practice: 30 uses of QuikClot Combat Gauze. *European Journal of Emergency Medicine*. 2016;23(5):391-4. doi:10.1097/MEJ.0000000000000318

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России. [Financing of study. Budget of Kursk State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Будко Е.В. – концепция обзора, написание текста, редактирование, Яцюк В.Я. – сбор, анализ материала, написание текста, Ямпольский Л.М. – сбор, перевод и анализ материала, написание текста, Черникова Д.А. – сбор материала, написание текста. [**Participation of authors.** E.V. Budko – concept of the review, writing the text, editing, V.Y. Yatsyuk – collection and analysis of material, writing the text, L.M. Yampolsky – collection, translation and analysis of material, writing the text, D.A. Chernikova – collection of material, writing the text.]

Информация об авторах [Authors Info]

Будко Елена Вячеславовна – д.фарм.н., профессор, зав.кафедрой общей и биоорганической химии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Elena V. Budko** – PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 1517-2863, ORCID ID: 0000-0001-8861-7491, Researcher ID: H-2806-2013.

Черникова Дарья Александровна – аспирант кафедры общей и биоорганической химии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Daria A. Chernikova** – PhD-Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 7440-0789, ORCID ID: 0000-0002-3540-6700.

***Ямпольский Леонид Михайлович** – к.х.н., доцент кафедры общей и биоорганической химии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Leonid M. Yampolsky** – PhD in Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 6556-5302, ORCID ID: 0000-0001-7575-9140. E-mail: yampolsky.leonid@yandex.ru

Яцюк Валентина Яковлевна – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры общей и биоорганической химии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Valentina Y. Yatsiuk** – PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 7605-3467, ORCID ID: 0000-0002-7954-9076.

Цитировать: Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №2. С. 274-285. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272274-285

To cite this article: Budko EV, Chernikova DA, Yampolsky LM, Yatsyuk VY. Local hemostatic agents and ways of their improvement. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):274-85. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272274-285

Поступила/Received: 17.01.2019
Принята в печать/Accepted: 17.06.2019