

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ В ХИРУРГИИ

О. Э. ЛУЦЕВИЧ^{1,4}, А. А. ГРИНЬ², А. А. БИЧЕВ², В. В. ШЕПЕЛЕВ³

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва

²ГБУ ЗГМ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

³4 ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны РФ, Владивосток

⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва

Гемостатические материалы местного применения являются на сегодня простым и эффективным средством контроля кровотечений во время хирургических операций. На фоне существующего многообразия используемых средств на растительной и животной основе гемостатики из окисленной целлюлозы на основе натурального хлопка остаются универсальным и самым безопасным решением. Представленный обзор затрагивает механизмы обеспечения гемостаза, сравнительной эффективности и побочных известных эффектов современных кровоостанавливающих средств, а также знакомит читателей с особенностями применения одной из новинок – низкопористого гемостатического материала из хлопковой окисленной целлюлозы под названием HemaLimit.

Ключевые слова: кровотечение, гемостаз, гемостатические материалы местного действия, окисленная хлопковая целлюлоза

SURGICAL APPLICATION FEATURES OF TOPICAL HEMOSTATIC MATERIALS

O. E. LUTSEVICH^{1,4}, A. A. GREEN², A. A. BICHEV², V. V. SHEPELEV⁴

¹Eudokimov's Moscow Medical-Stomatological University, Moscow

²Sclifosovsky's Scientific Research Institute of Emergency Medicine

³1477th Navy Clinical Hospital of Russian Defense Ministry, Vladivostok

⁴Municipal Clinical Hospital № 52, Moscow

Topical hemostatic materials are nowadays the regular and effective measure for the bleeding control during surgical interventions. On the background of the existing diversity of the used agents manufactured from plant and animal sources, the application of oxidized cotton cellulose based hemostatics remains as the universal and most safe solution. The present review concerns provided hemostasis mechanisms, the comparative effectivity, and the known adverse effects of modern bleeding controlling agents, as well as it acquaints specialists with the application features of a new product – the low porosity hemostatic material based on the cotton oxidized cellulose named HemaLimit.

Key words: bleeding, hemostasis, topical hemostatic agents, oxidized cotton cellulose.

Кровотечение является основным осложнением во время любой хирургической процедуры. Уровень послеоперационной госпитальной смертности коррелирует с объемом кровопотери. По данным Carson с коллегами уровень смертности в 8%, характерный для кровопотери в 500мл, возрастает до 42,9% при кровопотерях на уровне 2000 мл [13]. Эту зависимость можно также выразить регрессионной формулой «смертность (%) = 0,0002*кровопотеря (мл) – 0,0363», которая позволяет спрогнозировать риск для пациента в заданном диапазоне кровопотери.

Для снижения риска смертельного исхода от осложнений, связанных с кровопотерей, современная хирургия ис-

пользует специальные гемостатические материалы местного применения, способные эффективно останавливать кровотечение там и тогда, когда применение коагуляционных электрохирургических систем либо опасно для пациента, либо нежелательно.

Цель всех применяемых на сегодня известных местных гемостатических агентов состоит в имитации специфических этапов естественного гемостаза и их ускорении или в быстром формировании фибринового сгустка в обход этих этапов [20].

При выборе гемостатического материала местного применения для своей работы специалист должен руководство-

ваться знаниями о характеристиках и свойствах материала, об основных его ограничениях и недостатках, поскольку последние существенно влияют на исходы проводимого лечения. Для выбора оптимального гемостатического агента необходимо учитывать следующие факторы:

1. Способ инициации или осуществления гемостаза гемостатическим агентом;
2. Состав, материал, из которого изготовлен гемостатик местного применения, для гарантии безопасности пациента;
3. Скорость достижения гемостаза при использовании гемостатического агента;
4. Побочные эффекты и степень их опасности;
5. Легкость удаления материала из раны после достижения гемостаза;
6. Фиксацию гемостатического материала к тканям в случае использования материала в качестве заплаты при сложных кровотечениях;
7. Предусмотренное производителем удобство доставки материала к месту кровотечения.

В данной работе мы ставили целью провести систематизацию гемостатиков местного применения по их основным функциональным свойствам для определения оптимального и универсального агента, отдаленные клинические результаты применения которого у пациентов можно было бы достаточно точно прогнозировать.

Способ инициации или осуществления гемостаза

По природе осуществления гемостаза используемые в операционной современные гемостатические материалы делятся на две группы:

- 1) осуществляющие ускоренный химический локальный гемостаз;
- 2) выполняющие роль физических (механических) агентов запуска агрегации тромбоцитов.

Типичный представитель первой группы – это микрофибриллярный коллаген из говяжьего сырья. Он ускоряет естественный путь коагуляции и запускает процесс свертывания крови в момент первого контакта фибрилл материала с тромбоцитами. На мембранах тромбоцитов расположены рецепторы, которые способствуют их адгезии к стенкам сосудов, к волокнам коллагена и к другим тромбоцитам. Агрегированные на фибриллах коллагена тромбоциты дегранулируются, высвобождая тромбоксан A_2 , помогающий сформировать сгусток [44]. Исследования *in vitro* показали, что в это время тромбоциты подвергаются нормальным морфологическим изменениям [70].

Гемостатики второй группы, а именно: желатиновые губки, окисленное целлюлозное волокно и амилопектин, – не менее популярны среди хирургов.

Гемостатическое действие желатина не до конца понятно. Jenkins, Senz и Owen предположили, что гемостатический эффект желатина обусловлен высвобождением тромбопластина из тромбоцитов, которые в момент прохождения

между гранулами контактируют с ними, меняя свою форму с дисковидной на сферическую и выпуская псевдоподии [30]. Агрегированные тромбоциты высвобождают тромбоксан A_2 , который стимулирует другие тромбоциты к активации [44]. Высвобожденный тромбопластин взаимодействует с тромбином крови и таким образом запускает последовательную цепочку реакции свертывания крови, ускоряя ее в 4–7 раз. В силу высокой абсорбционной способности желатин впитывает в себя жидкость из плазмы крови (почти в 40 раз больше собственного веса) и увеличивается в размере на 200%, дополнительно ограничивая кровоток и обеспечивая мягкую тампонаду, конформно повторяющую форму раны [30]. По окончании гемостаза возможно наблюдение истечения через желатиновый матрикс плазмы крови, просачивающейся сквозь материал [38].

Сходным образом действуют гемостатики из окисленной целлюлозы (ОЦ). При местном наложении они абсорбируют кровь, выступая в роли матрикса для адгезии тромбоцитов, ускоряющего образование тромбоцитарного сгустка, в дальнейшем формирующего сгусток фибрина [2, 26]. Контакт с влажной средой запускает процесс деградации ОЦ с высвобождением целлюлозной кислоты и понижением локального pH. Материал превращается в гелеподобную субстанцию, покрывая место повреждения кровеносных сосудов. Низкий уровень pH окисленной целлюлозы одновременно с локальной вазоконстрикцией вызывает лизис эритроцитов, что объясняет изменение цвета гемостатика в ране с исходного (белого или желтоватого) на коричневый в момент взаимодействия с кровью. Высвобожденный из эритроцитов гемоглобин реагирует с целлюлозной кислотой и формирует кислый гематин. В данном случае ОЦ действует как едкое вещество, привнося в механизм гемостаза искусственный компонент образования сгустка [2].

Близким к механическому способу гемостаза обладают гемостатики из амилопектина (крахмала). Однако в отличие от агентов из желатина и ОЦ гемостаз при их применении наступает не столько в результате агрегации тромбоцитов, сколько вследствие резкого локального повышения вязкости крови, лишенной низкомолекулярной плазмы. Амилопектиновые гранулы активно абсорбируют жидкую фракцию крови и ее низкомолекулярные белковые соединения с локальным повышением концентрации форменных элементов и белков свертывания крови [40].

Состав, материал, из которого изготовлен гемостатик местного применения

Информация о природе материала изготовления гемостатика местного применения позволяет хирургу прогнозировать его поведение при различных вариантах использования, а также понимать основы его достоинств и недостатков, что облегчает выбор оптимального варианта. В таблице 1 приведены наиболее известные гемостатические материалы, применяемые в различных направлениях хирургии.

Некоторые гемостатические материалы, используемые в современной хирургии

Материал	Природный источник	Продукт	Форма выпуска	Сроки резорбции
Коллаген	Говяжий (кожа, сухожилия)	Панген Авитене Гелистат Инстат Ультрафоам	Прессованное волокно	4 недели
	Свиной (кожа)	Сёрджикол	Прессованная губка	4 – 6 недель
	Конский (сухожилия)	Антема Тиссуфлис Гентафлис Тахокомб Тахосил	Губка	4 недели
Желатин	Говяжий (кожа)	Гелитаспон Флосил	Губка	6-8 недель
	Свиной (кожа)	Гельфоам Сёрджифло Желпластан Спонгостан	Губка Порошок	4-6 недель
Окисленная целлюлоза	Древесина	Сёрджицель Эквицель	Трикотаж, прессованное волокно	4-8 недель. По другим данным 2–6 недель
	Хлопок	Хема-лимит матрикс Хема-лимит порошок Гелита-цель стандарт Гелита-цель порошок	Ткань Порошок Трикотаж Порошок	4 недели
Крахмал	Амилопектин с гидроэтилцеллюлозой	Перклот Ариста Нексфоам	Порошок Губка	48 часов
	Эпихлоргидрин-связанный амилопектин с гидроэтилцеллюлозой	Гемацер	Порошок	48 часов

Гемостатики на основе желатина

Первый основной желатиновый гемостатик из свиной кожи был применен в 1945 году (Gelfoam®, Baxter Healthcare). В случаях, когда гемостатик из желатина применяется к кровоточащим местам, его гранулы позволяют тромбину высокой концентрации быстро реагировать с фибриногеном пациента и формировать механически устойчивых 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 [16, 42].

Затем, начиная с 1999, появились гемостатики в виде пасты из матричных желатиновых компонентов, полученных из говяжьего или свиного сырья с добавлением хлорида кальция и человеческого или животного тромбина [16, 17].

Благодаря полужидкой форме срок резорбции новых гемостатиков снизился до 4–6 недель [60].

Желатиновые гемостатики подтвердили свою эффективность при сложных кровотечениях, возникающих при резекциях почек (частичная нефрэктомия), селезенки, печени [62]. Они обеспечивают немедленный и продолжительный гемостаз без необходимости лигирования [49]. Дополнительное к основным мероприятиям контроля кровотечения использование желатиновых гемостатиков существенно усиливает гемостаз в паренхиме и ограничивает послеоперационные геморрагические осложнения [22]. В ряде случаев сложных кровотечений они с успехом позволяют обойтись без использования силантов (фибринового клея), поскольку позволяют достигать статистически равнозначных результатов в послеоперационных наблюдениях [65]. По гемостатической результативности, удобству применения и способов удаления явной разницы между гемо-

статиками из свиного и говяжьего желатинов не выявлено [41]. Однако, чтобы активация желатинового гемостатика состоялась, необходима пропитка его кровью в месте применения, что занимает определенное время – приблизительно 4–5 минут.

Окисленная метилцеллюлоза

Впервые окисленная целлюлоза (ОЦ) в качестве гемостатического агента была предложена Вирджинией К. Франтц из Колумбийского Университета в 1942 году [18]. Затем, через двадцать лет, компания Ethicon начала массовое предложение его клиническому рынку под названием Surgicel [2, 27]. Этот гемостатический агент местного применения представлял в то время определенную уникальность в силу его изготовления из растительного сырья и отсутствия в составе белков человека или животных [26]. Благодаря быстрой смачиваемости, стойкий гемостаз с его помощью достигался в пределах 2-х минут. По ряду факторов себестоимости гемостатики из ОЦ оказались экономически предпочтительнее.

За 56 лет своего применения в качестве гемостатика ОЦ не претерпела существенных эволюционных изменений благодаря своей эффективности и функциональности и по-прежнему широко применяется в различных областях хирургии. Во многих центрах США и Европы практикуется с ее помощью контроль кровотечения в частичной нефрэктомии в виде подложки [66] с последующим ушиванием поверх нее паренхимы [9]. Гемостатик из ОЦ часто рекомендуется к применению как средство заполнения ложа опухоли после ее удаления для достижения локальной компрессии в месте резекции [21].

Микрофибриллярный коллаген

Коллаген как гемостатический агент был впервые испытан в 1970 исследовательницей Меррит Р. Хайт из госпиталя Сент-Люк, Нью-Йорк [24]. Было показано, что он ускоряет естественный гемостаз через индукцию агрегации тромбоцитов и эффективен для контроля кровопотери из паренхимных тканей [70].

Продукты из микрофибриллярного коллагена мягкие по консистенции, но не рыхлые, белого цвета, податливые, губкоподобной структуры материалы. Материалом изготовления чаще всего служит говяжий или конский коллаген из глубоких сухожилий мышц-сгибателей. Коллагеновые гемостатики обладают высокой сорбционной способностью и вбирают в себя количество влаги, превышающее многократно их собственный вес, однако, при этом практически не увеличиваются в размерах, что выгодно отличает их от желатиновых агентов. Они позволяют достигать гемостаз в пределах 2–5 минут и могут быть легко удалены после достижения гемостаза. Срок полной резорбции ограничен 4-мя неделями [39].

Микрофибриллярный коллаген для своей активации требует прямого контакта с кровоточащей тканевой струк-

турой [25, 70]. Из-за высокой адгезии он прочно прилипает к кровоточащей поверхности с полным гемостазом и остается плотно присоединенным к ней даже тогда, когда кровотечение уже остановлено. Он редко пропускает кровь сквозь толщу своего материала. Поскольку механизм действия коллагеновых гемостатиков зависит напрямую от взаимодействия с тромбоцитами, то в случае тромбоцитопении они менее эффективны, чем другие агенты. Однако их эффект однозначно более, чем у других материалов, выражен в норме даже при глубокой гепаринизации пациентов [1]. По этой причине его чаще используют при профузных кровотечениях [25] и в сосудистой хирургии.

К другому достоинству коллагеновых гемостатиков следует отнести и возможность их удаления из места приложения без риска возобновления кровотечения.

Крахмал (амилопектин)

Гемостатики местного применения на основе растительного крахмала являются относительно молодой группой материалов для контроля кровотечений. Первая публикация практического применения гемостатического агента из растительного крахмала под названием «микropористые полисахаридные гемосферы» (МРН) была представлена Франсуа-Жозефом Мюратом в 2004 году [40].

Особенность этого гемостатика состоит в превосходстве по объему абсорбции жидкости по сравнению с гемостатиками из желатина и окисленной целлюлозы, а также в быстрой резорбции – в пределах одной недели. К недостаткам следует отнести более низкую по сравнению с желатином скорость обеспечиваемого гемостаза. Кроме того, для эффективного результата обязательно предварительно осушить место приложения материала.

Учитывая широкую доступность и дешевизну сырья, из которого изготавливаются «микropористые полисахаридные гемосферы», этот вид гемостатического материала должен быть по удельной цене рыночной продажи не дороже гемостатиков из окисленной целлюлозы.

Скорость достижения гемостаза

Поскольку фактор времени относительно контроля геморрагии является главнейшим в оценке их эффективности, то гемостатик, не способный предотвратить диффузное кровотечение в течение двух минут, следует считать не эффективным, не выполняющим свое целевое предназначение.

В 1996 Wagner, Pachence, Ristich и Johnson сравнивали шесть общеиспользуемых гемостатических агентов местного применения в терминах их способности ускорения агрегации тромбоцитов. По результатам ряда тестов *in vitro* они выполнили ранжирование по времени образования сгустка в нативной цельной крови после ее контакта с гемостатическим агентом. Полученная последовательность по убыванию скорости гемостаза выглядит следующим образом: коллаген > желатин > окисленная восстановленная целлю-

лоза [64]. То есть, в лабораторных условиях *in vitro* коллаген быстрее осуществляет гемостаз, чем желатин, а желатин быстрее, чем ОЦ.

Однако, такой подход к оценке материала не является в достаточной мере объективным, поскольку не учитывает механические свойства гемостатика, а также удобство его использования. Например, некоторые авторы признают определенные трудности с манипуляциями при укладке микрофибрилярного коллагена в место кровотечения, поскольку активированный контактом с кровью он активно прилипает к используемым хирургическим инструментам. Борьба за правильную укладку материала в этом случае отнимает много времени на гемостаз, сводя на нет преимущества коллагена по скорости остановки кровотечения [46]. Другие авторы показывают, что время проведения реальной хирургической операции с использованием материала из ОЦ может быть короче, чем с использованием коллагеновой губки, как это было показано в публикации Zacharias [69]. Это заставляет думать о значимости фактора простоты использования гемостатика, что в случае окисленной целлюлозы является явным преимуществом, несмотря на то, что сам материал по скорости гемостаза *in vitro* уступает коллагену.

Проблема осложнений и побочных эффектов

В течение десятилетий абсорбируемый свиной желатин, микрофибрилярный коллаген и восстановленная окисленная целлюлоза использовались в хирургии. Превосходные характеристики удобства пользования этих гемостатиков позволяют эффективно контролировать кровотечения во время микрохирургических вмешательств. Существуют, однако, осложнения, связанные с их применением в различных дисциплинах хирургии.

Окисленная целлюлоза

Основной недостаток ОЦ заключается в том, что низкий уровень pH инактивирует некоторые природные компоненты системы свертывания крови, например, тромбин, что ограничивает применение ее с другими гемостатическими средствами. Кроме того, кислотная природа ОЦ может быть причиной развития воспалительной реакции в зоне ее наложения и, следовательно, задержке регенерации поврежденных тканей раны [69].

Оставленная в зоне заполнения тканевого дефекта на рентгеновских снимках и на МРТ-изображениях, ОЦ может имитировать абсцесс [28, 61], остаточную ткань опухоли [33] или ее рецидив [52], а также характерные объемные смещения тканей в виде псевдо-компрессии [6]. В ряде случаев подобные явления не ограничиваются имитацией. Оставленный в зоне приложения гемостатик может формировать в следующие сутки после операции растущую кисту с асептическим воспалением. При гистологическом исследовании тканей вокруг таких образований часто обнаруживают

ся «призрачные» волокна деградирующего гемостатика [4]. В случае совместного использования ОЦ с желатиновой губкой эффект формирования кисты с острым воспалением в таких случаях может многократно потенцироваться [23, 48].

Резорбция гемостатика местного применения – это процесс фагоцитоза материала макрофагами с соответствующим выделением ими в межклеточную среду определенных ферментов и медиаторов, что в итоге означает развитие местной воспалительной реакции по типу внеклеточной деградации имплантированного материала [55]. Поэтому реакции по типу инородного тела, провоцируемые ОЦ, могут вызывать гранулемы и псевдо-опухолевые образования [12, 52].

Кроме провоцирования воспалительных реакций ОЦ имеет свойство разбухать, увеличиваться в размерах, что в случае оставления ее в области позвоночника чревато формированием сдавления спинного мозга [11]. Эпидуральная миграция гемостатических агентов из ОЦ, вызывающая грубые, часто неустраняемые, неврологические повреждения, подтверждается документально [56, 63]. Описаны случаи параплегии после торакальной хирургии с использованием ОЦ во время торакотомии, когда гемостатический материал проходил в межпозвоночное отверстие, что в итоге вызвало компрессию спинного мозга [7, 11]. Благодаря подобным случаям настоятельно рекомендовано, чтобы при всех процедурах в паравертебральном пространстве большие объемы ОЦ по возможности не использовались, а в случае невозможности этого были предприняты все попытки по удалению избытка агента после достижения адекватного гемостаза.

Гемостатики из желатина

По мнению некоторых специалистов гемостатические материалы животного происхождения принято считать безопасными и гипоаллергенными [54]. Как показывает системный анализ литературных данных, это весьма опасное заблуждение. В техническом описании одного гемостатика из свиного желатина описаны характерные клинические проявления нейротоксической реакции: анорексия, тревожность, тошнота, ажитация, спутанность сознания, депрессия [60].

Последние годы показывают в разных случаях целые каскады интраоперационных анафилактических реакций на белковые гемостатические материалы. Например, послеоперационные осложнения в виде пролиферации лимфоцитов на фоне биопсии печени [50] или в виде интраоперационных отеке легких и гипотензии [58]. Существуют и другие аналогичного плана документированные случаи анафилаксий при использовании свиного и говяжьего желатинов [32, 37, 48].

Способность желатиновых материалов впитывать окружающие жидкости и за счет этого сильно увеличиваться в размерах, создавая эффект массы известна. Поэтому оста-

точное количество желатиновых гемостатиков необходимо тщательно удалять путем обильной ирригации места их приложения. В противном случае неизбежны объемные процессы, которые в случае хирургии позвоночника оканчиваются грубыми неврологическими дефицитами [3, 8, 19, 45].

Как и в случае с ОЦ, особенность гемостатиков на основе желатина состоит в имитации на рентгеновских снимках абсцидирующих процессов и реакций по типу инородного тела [68]. В экспериментальных моделях на животных было показано, что через сутки в месте приложения гемостатика из желатина обнаруживаются явления тканевого отека и тканевой дегенерации, которая по своим проявлениям более выражена, чем в случае применения гемостатика из окисленной целлюлозы [31]. Эти явления не являются безвредными - результирующие неврологические осложнения были неоднократно зарегистрированы и опубликованы в рецензируемых журналах [7, 11, 29, 36].

Помимо клинических и эпидемиологических осложнений, связанных с применением гемостатических материалов на белковой основе, хирургу следует учитывать серьезные этические моменты. По отдельным данным статистики около 14% населения Российской Федерации (до 20 миллионов человек) составляют граждане, открыто исповедующих ислам. Согласно тем же источникам в России правила кашрута соблюдают около одного миллиона человек [51]. Применение гемостатических материалов на основе свиного желатина создают для этой части населения серьезные этические проблемы, о которых образованный выпускник медицинского университета обязан быть хорошо осведомлен. Фундаментальное этическое правило медицины «Noli nocere!» требует аккуратного подхода к выбору средств гемостаза, в том числе с ведома пациента, для исключения репутационных, юридических и этических рисков.

Микрофибрилярный коллаген из говяжьего сырья

Несмотря на успокаивающие заверения производителей в гипоаллергенности, гемостатики из коллагена, как и большинство имплантируемых материалов, изготовленных из животного сырья, несут в себе значительный риск аллергических реакций. Это особенно справедливо в случае их повторного применения, когда происходит сенсибилизация, оканчивающаяся анафилактическим интраоперационным шоком [67].

Гемостатикам из коллагена также присуща реакция по типу инородного тела. В нескольких случаях использования микрофибрилярного коллагенового гемостатика при резекции внутримозговых опухолей на отдаленных со дня операции МРТ-снимках были обнаружены признаки возобновления опухолевого процесса. Как оказалось, в толще оставленного в зоне дефекта коллагенового гемостатика развивалась некротическая гранулема со смешанным воспалительным инфильтратом, окруженная перифокальной

пограничной зоной, насыщенной макрофагами и эозинофилами [5].

Кроме анафилактики и воспалительных реакций, применение гемостатических материалов из говяжьего коллагена несет постоянный риск развития трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии (TSE). Требования к гемостатикам из говяжьего коллагена, предъявляемые со стороны контролирующих государственных организаций развитых стран, в профилактике этой патологии весьма жесткие. Согласно ГОСТ Р ИСО 22442-1-2011 такие материалы должны быть изготовлены из животных материалов только определенного географического происхождения, поскольку в иных случаях при их применении существует высокий риск развития болезни Крейцфельда-Якоба. В частности, по официальным отчетам Научного Регулирующего Комитета Европейской комиссии по пищевым продуктам таким географическим регионом, свободным от TSE, может быть Новая Зеландия [15].

Гемостатики из амилопектина (крахмала)

Реализуемый механизм действия гемостатиков на основе крахмала помимо функционального преимущества обуславливает их важнейшие недостатки. Пятикратное, до 500%, увеличение материала в объеме в результате абсорбции влаги из раны ограничивает его применение там, где его объемный рост может спровоцировать нежелательную компрессию тканей. Из-за риска компрессии сосудов и нервных структур применение гемостатиков из амилопектина следует избегать в хирургии позвоночника или основания черепа [35].

Поскольку материал состоит из природного полисахарида, он резорбируется макрофагами с помощью α -амилазы и пиразы. Применяя его, специалист должен учитывать очевидный риск для пациентов с *diabetes mellitus* вследствие повышения глюкозной нагрузки [62].

Проблема инфекции

Одним из теоретических достоинств низкого pH, создаваемого гемостатиками из ОЦ, является антимикробный эффект, наблюдаемый в отношении широкого ряда патогенных микроорганизмов *in vitro*, препятствующий распространению инфекции в экспериментальных условиях [14]. Из-за низкого уровня pH, создаваемого материалом, рост основных патогенных микроорганизмов, входящих в списки нозокомиальных инфекций, замедляется, что позволяет иммунной системе пациента более эффективно с ними бороться [64]. Более того, ОЦ превосходит белковые гемостатики в плане ограничения инфекции [53]. Это подтверждено тестами *in vitro*, в которых показана высокая чувствительность устойчивых к антибиотикам микроорганизмов к антимикробной активности ОЦ [57].

Благодаря достаточно длительному сроку резорбции, а также активной абсорбции жидкости, белковые гемоста-

тики могут служить прекрасной средой роста микроорганизмов, ограниченной от действия антибактериальных препаратов. По этой причине применение белковых гемостатических материалов в инфицированных ранах или с подозрением на инфекцию противопоказано [43, 54]. В то же время ОЦ, благодаря ее бактерицидности, не имеет ограничений для широкого применения в большинстве видов хирургических задач.

Особенности некоторых форм гемостатиков из окисленной целлюлозы

Известные и применяемые до последнего времени гемостатики из ОЦ в виде матриксов изготовлены методом рыхлой трикотажной вязки из нити на основе регенерированной ОЦ. Это обуславливает их основной недостаток – высокую пористость материала (свыше $250 \text{ см}^3/\text{сек}/\text{см}^2$) при невысокой плотности ($\sim 0,017 \text{ г}/\text{см}^2$), что в условиях активного кровотечения вынуждает применять такой гемостатик в несколько слоев [10]. Для устранения этого недостатка технологическое развитие гемостатиков из ОЦ пошло по пути повышения плотности и снижения пористости. Для этого производители стали использовать более толстые нити, а также выпускать нетканые матрицы из прессованного волокна. Полученные гемостатические материалы стали активнее абсорбировать жидкость, стали более непроницаемы для крови, в результате чего повысилась надежность гемостаза при их использовании. Однако, это в свою очередь обострило проблему смещения тканей вследствие разбухания материала, а также усугубило осложнения (воспалительные реакции, абсцедирование), представленные выше.

Оригинальное решение было предложено в виде нового гемостатика «NemaLimit matrix», в котором рыхлая трикотажная вязка заменена на плотный текстиль на основе хлопковой окисленной целлюлозы. Изменение текстуры позволило существенно снизить пористость материала, но при этом сохранить удельную плотность на уровне $0,017 \text{ г}/\text{см}^2$. Низкопористая текстура «NemaLimit» работает как герметизирующая прокладка, эффективно ограничивающая кровотоки. Укладка в несколько слоев позволяет получить влагонепроницаемую, резорбируемую пределах 4 недель заплату, что открывает новые возможности в хирургии печени, когда свойство применяемого гемостатического материала по сдерживанию жидкости играет важную роль в контроле желчеистечения после резекции.

Таким образом, с помощью появления «NemaLimit matrix» появилась возможность достичь роста эффективности гемостаза без удорожания материала и повышения риска осложнений.

Другой путь в эволюции гемостатиков из ОЦ определился в появлении порошковых форм с нейтральной кислотностью. Порошковая форма гемостатика, в частности

«NemaLimit powder», особенно удобна для уязвимых структур, манипуляции с которыми наиболее рискованы для пациента. И наложение, и смывание порошка физраствором не требуют касания тканей инструментом. Такая форма выпуска имеет нижеследующие явные преимущества, в частности при использовании в нейрохирургической практике:

- Наложение гемостатика «без касания» раны, когда порошок просто насыпается на поверхность тканей;
- Конформно повторяет хирургическую поверхность, что важно при хирургии головного мозга.
- Излишки порошка легко удаляются смыванием
- Тонкий слой гемостатика не закупоривает каналы и цистерны, что потенциально возможно при использовании волокнистых форм ОЦ.

Заключение

Каждый из существующих гемостатиков и каждая его форма имеют определенные преимущества и недостатки в каждой конкретной хирургической дисциплине. Негативные отзывы по результатам использования, за исключением анафилактических реакций, определяются в основном неверным применением ключевых преимуществ материалов.

Среди существующего многообразия используемых материалов гемостатики из ОЦ остаются универсальным и самым безопасным решением с постоянными технологическими обновлениями.

Список литературы

1. **Abbott W.M., Austen W.G.** Microcrystalline collagen as a topical hemostatic agent for vascular surgery.// *Surgery* 1974; 75(6): P. 925–933.
2. **Achneck H.E., Sileshi B., Jamiolkowski R.M., Albala D.M., Shapiro M.L., Lawson J.H.** A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use.// *Ann. Surg.* 2010; 251(2): P. 217–228.
3. **Alander D.H., Stauffer E.S.** Gelfoam-induced acute quadriplegia after cervical decompression and fusion.// *Spine* 1995; 20: P. 970–971.
4. **Andrychowski J., Czernicki Z., Taraszewska A., Frontczak-Baniewicz M., Przytuła E., Zębala M.** Granulomatous inflammation of dura mater – a rare side effect after application of hemostatic and insulation materials in case of two-stage operation of huge meningioma // *Folia Neuropathol.* 2012; 50 (4): P. 417–424.
5. **Apel-sarid L., Cochrane D.D., Steinbok P., Byrne A.T., Dunham C.** Microfibrillar collagen haemostat-induced necrotizing granulomatous inflammation developing after craniotomy: a pediatric case series.// *J. Neurosurg. Pediatrics* 2010; 6(4): P. 385–392.
6. **Awwad E.E., Smith K.R.** MRI of marked dural sac compression by surgical in the immediately postoperative period after uncomplicated lumbar laminectomy.// *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999; 23(6): P. 969–975.
7. **Banerjee T., Goldschmidt K.** «Surgiceloma» manifested as cauda equina syndrome.// *South Med. J.* 1998; 91(5): P. 481–483.
8. **Bellen P.** Prevention of peridural fibrosis following laminectomy. Apropos of a case of monoradicular paralysis due to an intracanalicular hematoma on Gelfoam.// *Acta. Orthop. Belg.* 1992; 58: P. 236–239.

9. **Breda A, Stepanian SV, Lam JS, et al.** Use of haemostatic agents and glues during laparoscopic partial nephrectomy: a multiinstitutional survey from the United States and Europe of 1347 cases. *Eur Urol.* 2007;52:798–803.
10. **Broadnax C.H.** Surgical hemostat comprising oxidized cellulose // United States Patent # 4,626,253; Dec. 2, 1986.
11. **Broadbelt A.R., Miles J.B., Foy P.M., Broome J.C.** Intraspinal oxidized cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy – a report of three cases.// *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2002; 84(2): P. 97–99.
12. **Buckley S.C., Broome J.C.** A foreign body reaction to Surgicel(R) mimicking an abscess or tumour recurrence.// *Br. J. Neurosurg.* 1995; 9(4):561–563.
13. **Carson J.L., Poses R.M., Spence R.K., Bonavita G.** Severity of anemia and operative mortality and morbidity. // *Lancet* 1988; 1(8588): P. 727–9.
14. **Dineen P.** Antibacterial activity of oxidized regenerated cellulose.// *Surg. Gynecol. Obstet.* 1976; 142(4): P. 481–486.
15. **Final Report On The Updated Assessment Of The Geographical Bse-Risk (Gbr) Of New Zealand – 2002.** Url: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out292_en.pdf (дата обращения 03.08.2016).
16. **FloSeal™ Hemostatic Matrix Instructions For Use,** authors. Hayward, CA: Baxter Healthcare Corporation.
17. **FloSeal™ Matrix,** authors. FDA Approval Letter. 1999. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P990009B.pdf (дата обращения 26.06.2016).
18. **Frantz V.K.** Absorbable cotton, psper and gauze (oxidized cellulose) // *Ann. Surg.* 1943; 118(1): P. 116–126.
19. **Friedman J., Whitecloud T.S.** 3rd. Lumbar cauda equina syndrome associated with the use of gelfoam: case report.// *Spine* 2001; 26: P. E485–487.
20. **Galanakis I., Vasdev N., Soomro N.** A review of current hemostatic agents and tissue sealants used in laparoscopic partial nephrectomy.// *Rev. Urol.* 2011; 13(3): P. 131–138.
21. **Gill I.S., Desai M.M., Kaouk J.H., Meraney A.M., Murphy D.P., Sung G.T., Novick A.C.** Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques.// *J. Urol.* 2002; 167(2 pt.1): P. 469–476. discussion 475–476.
22. **Gill I.S., Ramani A.P., Spaliviero M., Xu M., Finelli A., Kaouk J.H., Desai M.M.** Improved hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy using gelatin matrix thrombin sealant.// *Urology* 2005; 65(3): P. 463–466.
23. **Graber J.J., Tabar V., Brennan C., Rosenblum M., DeAngelis L.M.** Acute inflammatory reactions to hemostatic materials mimicking post-operative intracranial abscess.// *Interdisciplinary Neurosurgery* 2014; 1(1): P. 5–7.
24. **Hait M.R.** Microcrystalline collagen, a new hemostatic agent.// *Am. J. Surg.* 1970; 120(3): P. 330.
25. **Hait M.R., Robb C.A., Baxter C.R., Borgmann A.R., Tippett L.O.** Comparative evaluation of Avitene microcrystalline collagen hemostat in experimental animal wounds.// *Am. J. Surg.* 1973; 125(3): P. 284–7.
26. **Hong Y.M., Loughlin K.R.** The use of hemostatic agents and sealants in urology.// *J. Urol.* 2006; 176 (6 pt.1): P. 2367–2374.
27. **Hurwitt E.S., Henderson J., Lord G.H., Gitlitz G.F., Lebendiger A.** A new surgical absorbable hemostatic agent. Experimental and clinical evaluation.// *Am. J. Surg.* 1960; 100:439–46.
28. **Ibrahim M.F., Aps C., Young C.P.** A foreign body reaction to Surgicel mimicking an abscess following cardiac surgery.// *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: P. 489–490; author reply 490.
29. **Iwabuchi S., Koike K., Okabe T., Tago S., Murakami T.** Iatrogenic paraplegia caused by surgicel used for hemostasis during a thoracotomy: report of a case.// *Surg. Today* 1997; 27(10): P. 969–970.
30. **Jenkins H.P., Senz E.H., Owen H.** Present status of gelatin sponge for control of hemorrhage. // *JAMA* 1946; 132: P. 614–619.
31. **Kaymaz M., Tokgoz N., Kardes O., Özköse Z., Özogüi C., Orbay T.** Radiological and histopathological examination of early tissue reactions to absorbable hemostatic agents in the rabbit brain.// *J. Clin. Neuroscience* 2005; 12(4): P. 445–448.
32. **Khoriaty E., McClain C.D., Permaul P., Smith E.R., Ra-chid R.** Intraoperative anaphylaxis induced by the gelatin component of thrombin-soaked gelfoam in a pediatric patient. // *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology (Impact Factor: 2.6).* 03/2012; 108(3): P. 209–10.
33. **Lapierre F., D’Houtaud S., Wager M.** Hemostatic Agents in Neurosurgery.// *Explicative Cases of Controversial Issues in Neurosurgery,* Dr. Francesco Signorelli (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/31319. 2012; P. 505.
34. **Lewis K.M., Spazierer D., Urban M.D., Lin L., Redl H., Goppelt A.** Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents.// *Eur. Surg.* 2013; 45(4): P. 213–220.
35. **Lewis K.M., Atlee H., Mannone A., Lin L., Goppelt A.** Efficacy of hemostatic matrix and microporous polysaccharide hemospheres.// *J. Surg. Res.* 2015; 193(2): P. 825–30.
36. **Lovstad R.Z., Steen P.A., Forsman M.** Paraplegia after thoracotomy – not caused by the epidural catheter.// *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43(2): P. 230–232.
37. **Luhmann S.J., Sucato D.J., Bacharier L., Ellis A., Woerz C.** Intraoperative anaphylaxis secondary to intraosseous gelatin administration.// *J. Pediatr. Orthop.* 2013; 33(5): P. e58–60.
38. **McCulloch J.A., Young P.H.** Control of bleeding in microsurgery. //In: McCulloch JA, Young PH (eds) *Essentials of spinal microsurgery.* Lippincott, Philadelphia, 1998; p. 69–87.
39. **Mizuno K., Ikeda T., Ikoma K., Ishibashi H., Tonomura H., Nagae M., Arai Y., Fujiwara H., Mikami Y., Kubo T.** Evaluation of resorption and biocompatibility of collagen hemostats in the spinal epidural space.// *Spine J.* 2014 Sep 1; 14(9): P. 2141–9.
40. **Murat F.J., Ereth M.H., Dong Y., Piedra M.P., Gettman M.T.** Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model.// *J. Urol.* 2004; 172(3): P. 1119–22.
41. **Nogueira L., Katz D., Pinochet R., Kurta J.M., Coleman J.A.** Comparison of gelatine matrix-thrombin sealants used during laparoscopic partial nephrectomy.// *BJU Int.* 2008; 102(11): P. 1670–1674.
42. **Oz M.C., Rondinone J.F., Shargill N.S.** FloSeal Matrix: new generation topical hemostatic sealant.// *J. Card. Surg.* 2003; 18(6): P. 486–493.
43. **Palm MD, Altman JS.** Topical hemostatic agents: a review // *Dermatol Surg.* 2008 Apr;34(4):431–45
44. **Platelets and primary hemostasis.** // In: Andreoli T.E., Bennett J.C., Carpenter C.C.J., Cecil *Essentials of Medicine.* 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997: P. 403.
45. **Purello-D’Ambrosio F., Gangemi S., La Rosa G., Merendino R.A., Tomasello F.** Allergy to gelatin. // *Allergy* 2000; 55: P. 414–415.

46. **Raccuia J.S., Simonian G., Dardik M., Hallaac D., Raccuia S.V., Stahl R., Dardik H.** Comparative efficacy of topical hemostatic agents in a rat kidney model.// *Am. J. Surg.* 1992; 163(2): P. 234–238.
47. **Rauschenberg R., Beissert S., Bauer A., Spornraft-Ragaller P.** Intraoperative anaphylactic reaction IV° to gelatin.// *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014;12(7): P. 617–8.
48. **Ribalta T., McCutcheon I.E., Neto A.G., Gupta D., Kumar A.J., Biddle D.A., Langford L.A., Bruner J.M., Leeds N.E., Fuller G.N.** Textiloma (gossypiboma) mimicking recurrent intracranial tumor.// *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128(7): P. 749–58.
49. **Richter F., Schnorr D., Deger S., Trk I., Roigas J.** Improvement of hemostasis in open and laparoscopically performed partial nephrectomy using a gelatin matrix- thrombin tissue sealant (FloSeal).// *Urology* 2003; 61(1): P. 73–77.
50. **Robbins K.A., Keet C.A.** Intraoperative anaphylaxis likely due to Gelfoam in a pediatric patient undergoing liver biopsy.// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114(6): P. 531–3.
51. **Russia.** International Religious Freedom Report 2006. Bureau of democracy, human rights, and labor. US Department of State. URL: <http://www.state.gov/j/drl/rls/irf/2006/71403.htm> (дата обращения 26.06.2016).
52. **Sandhu G.S., Elexpuru-Camiruaga J.A., Buckley S.** Oxidized cellulose (Surgicel) granulomata mimicking tumour recurrence.// *Br. J. Neurosurg.* 1996; 10(6): 617–619.
53. **Scher K.S., Coil J.A.** Effects of oxidized cellulose and microfibrillar collagen on infection.// *Surgery* 1992; 91(3): P. 301–304.
54. **Schonauer C., Tessitore E., Barbagallo G., Albanese V., Moraci A.** The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose.// In “Haemostasis in Spine Surgery” by M.Szpalski, R.Gunzburg, R.B. Weiskopf, M. Aebi, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, P. 89.
55. **Sheikh Z., Brooks P.J., Barzilay O., Fine N., Glogauer M.** Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials.// *Materials* 2015; 8(9): P. 5671–5701.
56. **Short H.D.** Paraplegia associated with the use of oxidized cellulose in posterolateral thoracotomy incisions.// *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50(2): P. 288–289.
57. **Spangler D., Rothenburger S., Nguyen K., Jampani H., Weiss S., Bhende S.** In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms.// *Surg. Infect. (Larchmt).* 2003;4(3): P. 255–62.
58. **Spencer H.T., Hsu J.T., McDonald D.R., Karlin L.I.** Intraoperative anaphylaxis to gelatin in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. // *Spine J.* 2012;12(8): P. e1–6.
59. **Tan S.R., Tope W.D.** Effectiveness of microporous polysaccharide hemospheres for achieving hemostasis in mohs micrographic surgery.// *Dermatol. Surg.* 2004; 30(6): P. 908–914
60. **The SURGIFLO® Hemostatic Matrix.** Technical Report. SFL-0389-09-12/10. Ethicon, Inc. 2009.
61. **Turley B.R., Taupmann R.E., Johnson P.L.** Postoperative abscess mimicked by Surgicel.// *Abdom. Imaging* 1994; 19: P. 345–346
62. **User H.M., Nadler R.B.** Applications of FloSeal in nephron-sparing surgery.// *Urology* 2003; 62(2): P. 342–343.
63. **Wada E., Yonenobu K., Ebara S., Kuwahara O., Ono K.** Epidural migration of hemostatic agents as a cause of postthoracotomy paraplegia. Report of two cases.// *J Neurosurg* 1993; 78(4): 658–660.
64. **Wagner W.R., Pachence J.M., Ristich J., Johnson P.C.** Comparative in vitro analysis of topical emostatic agents.// *J. Surg. Res.* 1996; 66: P. 100–108.
65. **Weld K.J., Venkatesh R., Huang J., Landman J.** Evolution of surgical technique and patient outcomes for laparoscopic partial nephrectomy.// *Urology* 2006; 67(3): P. 502–506 (discussion 506–507).
66. **Wille A.H., Johannsen M., Miller K., Deger S.** Laparoscopic partial nephrectomy using FloSeal for hemostasis: technique and experiences in 102 patients.// *Surg. Innov.* 2009; 16(4): P. 306–312.
67. **Woodruff S., Early R., Quoos W.,** Anaphylactic reaction with Avitene: a pediatric case report. // *AANA Journal*, 2014; 82(5): P. 368–374.
68. **Young S.T., Paulson E.K., McCann R.L., Baker M.E.** Appearance of oxidized cellulose (Surgicel) on postoperative CT scans: similarity to postoperative abscess.// *AJR Am. J. Roentgenol.* 1993; 160(2): P. 275–7.
69. **Zacharias T., Ferreira N.** Carrier-bound fibrin sealant compared to oxidized cellulose application after liver resection.// *HPB (Oxford).* 2012; 14(12): P. 839–47.
70. **Zucker W.H., Mason R.G.** Ultrastructural aspects of interactions of platelets with microcrystalline collagen.// *Am.J.Pathol.* 1976; 82(1): P. 129–142.

Сведения об авторах

Луцевич Олег Эммануилович – д.м.н., профессор, ведущий кафедрой факультетской хирургии № 1 ГБОУ ВПО МГМСУ Росздрава, г. Москва, член-корреспондент РАН, e-mail: oleglutsevich@gmail.com

Гринь Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, ГБУ здравоохранения Москвы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, e-mail: aagreeen@yandex.ru

Бичев Александр Алексеевич – к.м.н., консультант, Москва, e-mail: alexanderbichev@gmail.com

Шепелев Валерий Владимирович – начальник нейрохирургического отделения, 1477 Военно-морской клинический госпиталь, Министрство обороны РФ, г. Владивосток, e-mail: shepelev.dok@mail.ru

Information about the authors:

Lutsevich O. E. – M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., the Head of the Department of the Faculty Surgery #1, Moscow Medical-Stomatological University named after Eudokimov A.I., Moscow, e-mail: oleglutsevich@gmail.com

Green A. A. – M.D., D.Sc. (Medicine), Prof., the leading researcher, the Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after Sklifosovsky N.V., the Chief neurosurgeon of the Moscow Healthcare Department, Moscow, e-mail: aagreeen@yandex.ru

Bichev A. A. – Ph.D. (Medicine), consultant, Moscow, e-mail: alexanderbichev@gmail.com

Shepelev V. V. – M.D., the Head of the neurosurgical department, the 1477th Navy Clinical Hospital of the Russian Defense Ministry, Vladivostok, e-mail: shepelev.dok@mail.ru