

И.М. Самохвалов, К.П. Головкин, В.А. Рева,
А.В. Денисов, М.В. Сохранов,
А.В. Жабин, М.В. Казначеев

Применение местного гемостатического средства «Celox» в экспериментальной модели массивного смешанного наружного кровотечения

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Наружное кровотечение является основной потенциально предотвращаемой причиной смерти раненых на поле боя. В последние годы с появлением новой группы препаратов местного гемостатического действия результаты оказания догоспитальной помощи существенно улучшились. Наиболее эффективными из них признаны средства на основе синтетического цеолита и хитозана. Представлены результаты экспериментальной оценки эффективности местного гемостатического средства на основе хитозана «Celox» для остановки массивного наружного кровотечения. Использовалась модель половинного повреждения бедренных сосудов крупного биологического объекта. Установлено, что выживаемость животных опытной группы составила 100%, первичный гемостаз достигнут в 86% случаев, а окончательный – в 71%. Бинт «Celox gauze» был эффективнее порошка «Celox»: у 80 и 50% животных опытной группы, соответственно, отмечен окончательный устойчивый гемостаз. Контрольное животное умерло. Применение препарата «Celox» не сопровождалось какими-либо побочными эффектами (местным подъемом температуры, дистальной эмболией сосудов). Местное гемостатическое средство «Celox» показало свою высокую эффективность в модели массивного наружного кровотечения.

Ключевые слова: наружное кровотечение, местное гемостатическое средство, эксперимент, повреждение сосудов, ранение, гемостаз, остановка кровотечения.

Введение. Кровотечение является основной потенциально предотвращаемой причиной смерти раненых на поле боя [1–3]. Для борьбы с наружным кровотечением предложены многочисленные способы и средства от остановки пальцевым прижатием и давящей повязки до применения кровоостанавливающего жгута. Каждое из средств гемостаза простое или сложное, требующее какого-либо инструментария и глубоких знаний техники оказания помощи или не требующее, как правило, применимо к определенной области тела человека и не может быть признано универсальным. Только в последнее десятилетие произошел прорыв в разработке средств остановки массивного кровотечения [4]. В 2003 г. в Вооруженных силах Соединенных Штатов Америки (США) было принято на снабжение первое местное гемостатическое средство (МГС) на основе синтетического цеолита QuikClot (Z-Medica, США). Вскоре на снабжение был принят еще один препарат на основе хитозана «Hemcon» (hemorrhage control technologies inc., США). Эти гемостатики легли в основу создания двух групп МГС – концентратов факторов свертывания и мукоадгезивных МГС, использующихся в современной клинической практике, в том числе в ходе боевых действий [5]. Обе группы в ходе многочисленных экспериментов показали высокую эффективность, однако аппликация препаратов на основе синтетического цеолита приводит к выраженной экзотермической

реакции и местному подъему температуры выше 70°C [6, 7]. Разработанные модификации МГС на основе цеолита, такие как «Combat gauze» (Z-Medica, США), лишены этого нежелательного эффекта. В свою очередь применение препаратов на основе хитозана не сопровождается выделением тепла, а потому считается более безопасным. Из мукоадгезивных средств наибольшее распространение, помимо препарата «Hemcon», получило МГС «Celox» (medtrade products ltd., Великобритания). Его безопасность и высокая эффективность неоднократно были подтверждены не только в эксперименте, но и в клинической практике [8–11].

Цель исследования. Экспериментально оценить эффективность МГС «Celox» в модели массивного наружного смешанного кровотечения.

Материалы и методы. Гемостатическое средство «Celox» представляет собой гранулы на основе хитозана (получаемого из ракообразных). Хитозановый порошок, состоящий из D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, несет отрицательный заряд, что способствует свертыванию крови при контакте с положительно заряженными эритроцитами, приводя к образованию геля. «Celox» обладает способностью абсорбции крови в 11 раз больше собственного веса. Данный препарат производится в нескольких формах: в гранулах

(«Celox»), в виде пропитанного хитозаном свернутого рулоном бинта («Celox gauze») или Z-образно свернутого бинта и в виде наполнителя в цилиндрическом аппликаторе («Celox-A») [4, 8, 9]. Для эксперимента применяли первые две формы препарата.

Исследование МГС проводилось в остром эксперименте на животных с использованием 5 баранов породы «Меринос», массой от 28 до 34 кг. 4 животных составили опытную группу, 1 животное служило контролем. Рандомизация осуществлялась с помощью специальной компьютерной программы – генератора случайных чисел. Эксперимент выполнялся сначала с повреждением сосудов одной задней конечности, и в случае эффективного гемостаза после применения МГС дополнительно проводился опыт на другой конечности. Все животные в течение 2 недель находились в условиях карантина, за сутки до эксперимента содержались без доступа к пище, но со свободным доступом к воде.

Методика исследования состояла в следующем: 1. Производилась фиксация опытного животного на лабораторном столе в положении «на спине» с разведенными в стороны и фиксированными конечностями.

2. Постановка центрального венозного катетера через яремную вену для заборов крови и проведения в последующем инфузионной терапии (рис. 1).

3. После обработки операционного поля под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина) разрезом длиной 7–10 см по ходу паховой складки обнажались бедренные сосуды. Производилась мобилизация бедренной артерии и вены, выделение их на протяжении 3–4 см, затем на оба сосуда накладывались атравматичные сосудистые зажимы для прекращения кровотока на мобилизованном участке сосудов.

4. Выполнялось иссечение стенки артерии и вены на половину диаметра сосуда (рис. 2).

Диаметр бедренной артерии составлял в среднем 4 мм, бедренной вены – 5–6 мм.

5. После одновременного снятия всех зажимов выжидалось время свободного кровотока 30 с. Истекшая кровь собиралась при помощи тампонов с последующим их взвешиванием. Из раны одним движением удалялась скопившаяся кровь, и тотчас выполнялась аппликация МГС (порошок или бинт).

6. Осуществлялась мануальная локальная компрессия на область раны в течение 5 мин (рис. 3).

7. После 5 мин локальной компрессии накладывалась давящая повязка еще на 120 мин наблюдения.

8. Спустя 15 мин после ранения начиналось струйное введение плазмозамещающих растворов (ацесоль) в объеме, трехкратно превышающем объем кровопотери.

9. После истечения указанного времени повязка снималась, оценивался гемостаз. Выведение из эксперимента осуществлялось системным введением летальной дозы анестетика.

Животному контрольной группы после ранения выполнена тампонада зоны повреждения обычным бинтом,

поверх которого наложена давящая повязка. Животным опытной группы для гемостаза применили «Celox» двух различных видов: порошок «Celox» и бинт «Celox gauze». Первичный гемостаз оценивался сразу после наложения давящей повязки на рану поверх примененного МГС. Вторичный (окончательный) гемостаз оценивался по истечении контрольного срока наблюдения – 120 мин с момента нанесения ранения. Выживаемость оценивалась также спустя 120 мин после ранения.

Помимо указанных параметров, контролировался объем наружной кровопотери, условно оценивался объем внутритканевой гематомы, визуально оценивались местные изменения мягких тканей в зоне применения МГС. Микроскопические исследования проведены с помощью световой микроскопии гистологических срезов с окраской гематоксилин-эозином (ув. $\times 100$, $\times 400$).

Исследование проведено при финансовой поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Русская медицинская корпорация» – официальном поставщике препарата «Celox» – компании MedTrade Products Ltd. (Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Эксперимент проводился на 8 задних конечностях баранов. Средний объем кровопотери за 30 с составил 380 ± 70 мл и достоверно не отличался между животными опытной и контрольной групп. У контрольного животного удалось выполнить эксперимент только на одной конечности ввиду несостоятельного гемостаза и гибели от продолжающегося кровотечения спустя 1,5 ч после ранения, несмотря на большой объем проводимой инфузионной терапии (2000 мл). Из 7 случаев применения МГС «Celox» на одном животном дважды применялся порошок (35 г) и в пяти случаях – бинт «Celox gauze» (рис. 4).

Все животные опытной группы дожили до окончания эксперимента. У одного животного, которому применялся бинт «Celox», первично не удалось остановить продолжающееся кровотечение, что потребовало замены неэффективных тампонов другим пакетом МГС. После этого гемостаз был устойчивым. Еще у одного животного, несмотря на первичный устойчивый гемостаз, в последующем отмечено формирование выраженной внутритканевой гематомы вокруг раны, в паховой области и области бедра. Таким образом, первичный гемостаз был эффективен в 86% случаев, вторичный – в 71% случаев. Общие результаты эксперимента приведены в таблице.

Ввиду того, что продолжающееся наружное кровотечение зачастую приводит к смерти раненого на месте травмы или ранения, в настоящее время широкое распространение получила группа универсальных средств гемостаза – МГС, которые могут быть использованы как при повреждении артерий и вен различных сегментов конечностей, так и при кровотечении из ран других анатомических областей [12]. Несмотря на то, что руководство по оказанию догоспитальной помощи в Вооруженных силах США рекомендует использование



Рис. 1. Подготовительный этап эксперимента. Постановка центрального венозного катетера под ультразвуковым наведением в наружную яремную вену по Сельдингеру. Введение интродьюсера 6F

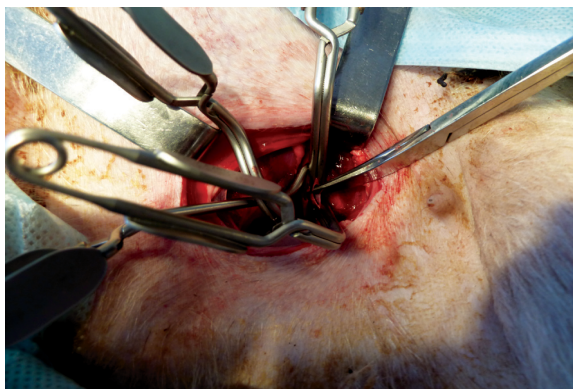


Рис. 2. Нанесение половинного повреждения бедренной артерии и вены. Визуализация зоны дефекта перед снятием зажимов



Рис. 3. Локальная компрессия после применения МГС в течение 5 мин

гемостатической повязки на основе синтетического цеолита «Combat Gauze» [13], многие авторы отмечают не меньшую или даже более высокую эффективность препаратов на основе хитозана [8–11].

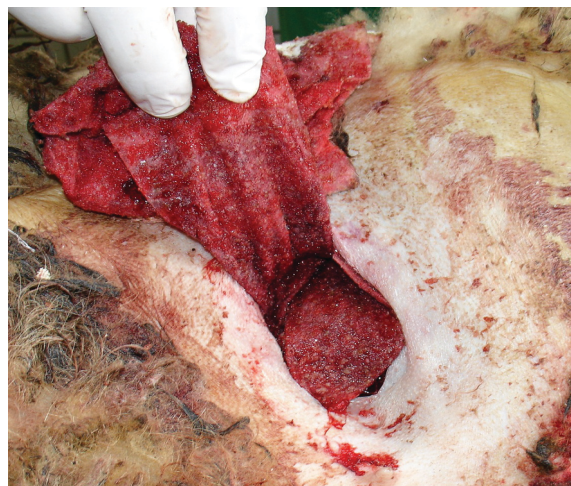


Рис. 4. Применение бинта «Celox gauze». Внешний вид раны после удаления давящей повязки. Производится извлечение гемостатического бинта

Нами установлено, что МГС «Celox» высокоэффективно для остановки массивного наружного кровотечения при повреждении бедренной артерии и вены как в виде порошка, так и в виде бинта. Безусловно, данное исследование имеет некоторые ограничения, связанные с малым числом экспериментальных животных и некоторым нарушением методики эксперимента. Так, оба случая неустойчивого гемостаза (с формированием внутритканевой гематомы) произошли на вторых по очереди задних конечностях, на которых эксперимент выполнялся уже после успешного применения препарата на первой конечности того же животного. В первом случае на фоне развившейся коагулопатии (кровопотеря+инфузия 1200 мл раство-

Таблица
Экспериментальные данные по апробации МГС «Celox»

Группа	Конечность	Вид МГС	Гемостаз		Исход
			первичный	вторичный	
Контроль	Л	–	–	–	летальный
	П	гемостаз не проводился			
Опыт	Л	порошок	+	+	выжил
	П	порошок	+	–	выжил
Опыт	Л	бинт	+	+	выжил
	П	бинт	+	–	выжил
Опыт	Л	бинт	–*	+	выжил
	П	гемостаз не проводился			
Опыт	Л	бинт	+	+	выжил
	П	бинт	+	+	выжил

Примечание: * – после неэффективного применения бинта «Celox gauze» потребовалось повторное его применение; Л – левая; П – правая задняя конечности.

ра ацесоль) после успешного применения порошка «Celox» на первой конечности отмечено развитие выраженной гематомы спустя 1 ч. Во втором случае с применением бинта «Celox gauze» тоже развилась гематома. Несмотря на это, оба опытных животных дожили до контрольной точки. Хотя по общим результатам эксперимента первичный гемостаз состоялся в 6 из 7 случаев (86%), вторичный – в 5 из 7 случаев (71%), если исключить случаи применения препарата дважды на одном животном, то вторичный гемостаз можно считать достигнутым у 100% животных опытной группы. В отличие от многих экспериментов по оценке эффективности МГС, нами использовалось половинное [14], а не полное [6, 7, 9, 10] пересечение магистральных сосудов во избежание спазма артерии и самопроизвольной остановки кровотечения, к которым в высокой мере склонна свертывающая система барана. Кроме того, время свободного кровотечения было сокращено с 45 до 30 с, как это описано в работе J.M. Watters с соавт. [14] ввиду значимо меньшего объема циркулирующей крови барана по сравнению со свиньей, являющейся основным биообъектом для изучения гемостаза.

Экспериментально показана более высокая эффективность бинта «Celox Gauze» по сравнению с порошком «Celox». Все животные выжили, а вторичный гемостаз состоялся в 4 из 5 случаев (80%) при использовании бинта и в 1 из 2 случаев (50%) при использовании порошка. Разница в эффективности двух форм применения одного и того же препарата вполне объяснима. С учетом того, что главным правилом в использовании МГС является максимально более точный и плотный контакт препарата с источником кровотечения, более эффективной будет та форма МГС, которой можно проще и быстрее выполнить это условие. Применение бинта дает больший контроль над массивным кровотечением из раны. При артериальном кровотечении порошок всегда засыпается в рану, хоть сколько-нибудь заполненную кровью, а в случае глубокой раны или при узком раневом

канале доставка порошка непосредственно к источнику кровотечения трудновыполнима. В то время как мягким бинтом, пропитанным гемостатиком, легко можно выполнить тампонаду даже глубокой раны и подвести препарат максимально близко к источнику кровотечения.

Эффект остановки кровотечения в случае применения МГС «Celox» был связан с формированием на границе сосуд/препарат плотной желеобразной «пробки» из адсорбированных на матрице препарата элементов крови (рис. 5). Признаков протяженного тромбоза поврежденного сосуда выявить при визуальной оценке не удалось.

Ряд авторов [6, 7, 9, 12] указывают, что применение мукоадгезивного МГС «Celox» не сопровождается сколько-нибудь выраженной экзотермической реакцией, в отличие от таковой, описанной для препаратов на основе цеолита. Это позволяет избавиться от таких побочных эффектов, как нагревание окружающих мягких тканей с развитием ожогов I–II степени, а также избежать применения оператором дополнительных ватно-марлевых подушек во избежание ожога. При посмертном визуальном осмотре попадания частиц препарата в просвет сосуда выявлено не было. При микроскопическом исследовании мышечной ткани в области применения МГС «Celox» выявлялись незначительные очаги кровоизлияния, в зоне которых отмечен слабый отек интерстиция и слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация. Признаки дегенерации мышечной ткани практически отсутствовали, что косвенно свидетельствует об отсутствии какого-либо местного негативного влияния препарата на мягкие ткани.

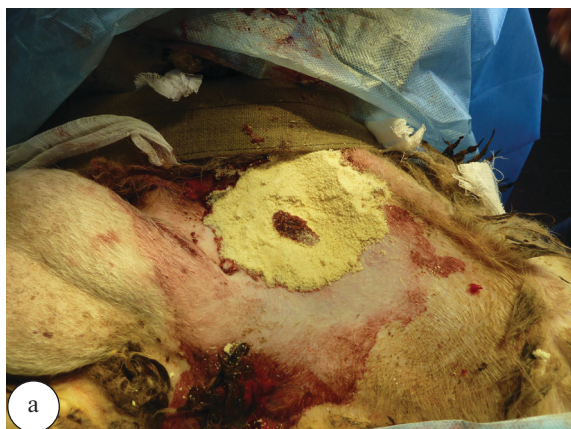


Рис. 5. а – окончательный вид раны спустя 2 ч наблюдения. Рана заполнена порошком «Celox»; б – плотная «пробка» из связанной препаратом крови прочно удерживается в дне раны

Выводы

1. Местное гемостатическое средство «Селох» высокоэффективно для остановки смешанного (артериально-венозного) массивного кровотечения при повреждении сосудов конечностей. Выживаемость животных опытной группы составила 100%. Первичный гемостаз состоялся в 86%, окончательный – в 71% случаев.

2. Применение бинта «Celox gauze» более эффективно, чем использование порошка «Селох»: у 80 и 50% животных опытной группы отмечен окончательный устойчивый гемостаз.

3. Применение МГС «Селох» не сопровождается нагреванием окружающих тканей и эмболией сосудов.

4. Для вынесения окончательного заключения об эффективности МГС «Селох» требуются дополнительные исследования на большем числе животных с соблюдением строгого алгоритма исследования, а также клиническая апробация.

Литература

1. Коваленко, Р.А. Разработка и оценка эффективности местного гемостатического средства на основе синтетического цеолита для остановки массивных наружных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Коваленко. – СПб, 2010. – 22 с.
2. Рева, В.А. Обоснование системы временной остановки наружного кровотечения при ранениях магистральных сосудов конечностей на догоспитальном этапе: дис. ... канд. мед. наук / В.А. Рева. – СПб., 2011. – 237 с.
3. Самохвалов, И.М. Боевая травма кровеносных сосудов. Кровотечение и кровопотеря. Инфузионно-трансфузионная терапия у раненых / И.М. Самохвалов, С.В. Гаврилин //

- Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: рук. для врачей / под. ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 135–147.
4. Самохвалов, И.М. Местные гемостатические средства: новая эра в оказании догоспитальной помощи / И.М. Самохвалов [и др.] // Политравма. – 2013. – № 1. – С. 80–86.
 5. Alam, H.B. Application of a Zeolite hemostatic agent achieves 100% survival in a lethal model of complex groin injury in swine / H.B. Alam [et al.] // J. Trauma. – 2004. – Vol. 56, № 5. – P. 974–983.
 6. Arnaud, F. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin transaction model in swine / F. Arnaud [et al.] // J. Trauma. – 2009. – Vol. 67, № 4. – P. 848–855.
 7. Bellamy, R.F. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research / R.F. Bellamy // Mil. med. – 1984. – Vol. 149, № 2. – P. 55–62.
 8. Champion, H.R. A profile of combat injury / H.R. Champion [et al.] // J. Trauma. – 2003. – Vol. 54, Suppl. 5. – S. 13–19.
 9. Gordy, S.D. Military applications of novel hemostatic devices / S.D. Gordy, P. Rhee., M.A. Schreiber // Expert. rev. med. devices. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 41–47.
 10. Granville-Chapman, J. Pre-hospital haemostatic dressings: a systematic review / J. Granville-Chapman, N. Jacobs, M.J. Midwinter // Injury. – 2011. – Vol. 42, № 5. – P. 447–459.
 11. Kunio, N.R. Chitosan based advanced hemostatic dressing is associated with decreased blood loss in a swine uncontrolled hemorrhage model / N.R. Kunio [et al.] // Am. j. surg. – 2013. – Vol. 205, № 5. – P. 505–510.
 12. Pozza M. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan / M. Pozza, R.W. Millner // Eur. j. emerg. med. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 31–33.
 13. Sohn, V.Y. Efficacy of three topical hemostatic agents applied by medics in a lethal groin injury model / V.Y. Sohn [et al.] // J. surg. res. – 2009. – Vol. 154, № 2. – P. 258–261.
 14. Watters, J.M. Advanced hemostatic dressings are not superior to gauze for care under fire scenarios / J.M. Watters [et al.] // J. Trauma. – 2011. – Vol. 70, № 6. – P. 1413–1419.

I.M. Samokhvalov, K.P. Golovko, V.A. Reva, A.V. Denisov, M.V. Sohranov, A.V. Zhabin, M.V. Kaznacheev

Usage of local hemostatic agent «Celox» in experimental model of massive external bleeding

Abstract. External bleeding is a leading potentially preventable cause of death on the battlefield. The appearance of the new means of hemorrhage control such as local hemostatic agents in the latest years resulted in significant improvement of outcomes of pre-hospital care. The most effective local hemostatic agents are considered to be zeolite-based and hitosan-based agents. A goal of this study was to evaluate the efficacy of the hitosan-based local hemostatic agent «Celox» to control massive external hemorrhage. We used a model of hemi-transected femoral vessels in large animals. Total survival rate in the «Celox» group was 100%, primary hemostasis was achieved in 86% of cases and final hemostasis – in 71% of cases. Bandage «Celox gauze» was more effective than powder «Celox»: in 80 and 50% of cases, respectively, reliable hemostasis was achieved. The animal from control group died. There were no adverse effects of the use of «Celox» (no increase in local temperature, no distal embolism). High efficacy of local hemostatic agent «Celox» has been shown on the model of massive external hemorrhage.

Key words: external bleeding, local hemostatic agent, experiment, vascular trauma, injury, hemostasis, hemorrhage control.

Контактный телефон: 8-921-974-03-45, e-mail: labws@mail.ru