

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Базаев Сослан Батразович

**Эффективность гемостатического средства неполной серебряной соли
полиакриловой кислоты при реконструктивных вмешательствах на
магистральных артериях (экспериментальное исследование)**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Абсорбирующие агенты	14
1.2. Биологические агенты, ассоциированные с каскадом коагуляции	26
1.3. Синтетические клеи	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования.....	45
2.2. Методика проведения оперативного вмешательства.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Оценка объема кровопотери и времени кровотечения	55
3.2. Морфологические особенности сосудистой стенки в зоне реконструкции на магистральных артериях при использовании различных видов синтетических заплат и локального гемостатического раствора	59
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Кровотечение вследствие хирургического вмешательства является серьезным осложнением, способным привести к летальному исходу. По данным мировой литературы, кровотечения, возникшие в послеоперационном периоде, значительно увеличивают летальность и ухудшают течение послеоперационного периода у хирургических больных [85, 126].

Эффективное лечение в первый час возникновения кровотечения является ключом к минимизации опасных осложнений массивного кровотечения [136, 200]. Неконтролируемое интраоперационное кровотечение может вызвать широкий спектр осложнений как для пациента, так и для хирурга, которые могут приводить к неблагоприятным исходам, включая длительное время операции и послеоперационную госпитализацию, ухудшение заживления ран, повышенный риск инфицирования и возникновение шока [67, 116]. Кроме того, многие сложные хирургические вмешательства, такие как сердечно-сосудистые, спинальные, ортопедические, и операции на паренхиматозных органах, имеют высокий риск развития кровотечений, и часто проходят в условиях системной гепаринизации, что требует активного гемостатического вмешательства [1, 138].

Во время оперативного вмешательства важно достичь быстрого и эффективного гемостаза, чтобы сохранить визуализацию хирургического поля, поддерживать показатели гемодинамики пациента и сократить время анестезии, а также избежать возникновения дополнительных трудностей в виде переливания компонентов крови [8, 53, 64, 152].

Обычные методы достижения гемостаза в хирургических условиях включают в себя различные механические методы, такие как наложение швов, лигатур, сосудистых зажимов, и термические методы, например, электрокоагуляция.

Для дополнительной помощи в достижении гемостаза в сочетании с

основными методами также используются локальные гемостатические агенты. Они действуют точечно и могут быть использованы, когда физические и системные методы остановки кровотечения недостаточно эффективны [1, 11].

В последнее время был разработан широкий спектр хирургических гемостатических средств для применения в сосудистой хирургии [138, 171]. Эти средства широко различаются по своему механизму действия, составу, способу применения, адгезии к влажной или сухой ткани, иммуногенности и стоимости. Выбор наиболее оптимального по своим характеристикам и эффективности гемостатического препарата среди широко представленных средств является важным аспектом в достижении высоких результатов в хирургической практике.

Вышесказанное обосновывает необходимость дальнейших исследований в области применения локальных гемостатических препаратов.

Степень разработанности темы

Ежегодно во всем мире проводится 313 миллионов хирургических вмешательств. Уровень послеоперационной смертности является показателем успеха системы оказания хирургической помощи, а улучшение этого показателя является глобальным приоритетом [113]. Важной проблемой современной хирургии является кровотечения, возникающие в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания, ведет к значительному увеличению смертности и потреблению ресурсов здравоохранения [60, 122, 140].

Кроме того, часто кровотечения сопровождаются гемотрансфузиями, что ассоциировано с возникновением различных осложнений, ухудшающих выживаемость пациентов [61]. Учитывая эти данные, важным критерием успешно проведенного хирургического лечения, является хорошо выполненный интраоперационный гемостаз.

Наряду с основными методами остановки кровотечения, в хирургической практике не менее широко используются локальные гемостатические средства,

которые обладают адгезивными свойствами, вазоконстрикцией и могут быть использованы при диффузном кровотечении [28]. Среди большого разнообразия гемостатических материалов местного действия интерес вызывает препарат отечественного производства на основе неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, который помимо выраженной гемостатической активности и вышеописанных свойств, обладает бактерицидным и бактериостатическим действием.

При анализе литературы об использовании неполной серебряной соли полиакриловой кислоты описаны случаи использования данного гемостатического средства в таких хирургических специальностях, как оториноларингология, гинекология, спинальная хирургия, нейрохирургия, эндоскопическая хирургии, общая хирургия [9, 14, 15, 35, 36, 37, 40].

В настоящее время упоминаний использования данного препарата в реконструктивной сосудистой хирургии в литературе не описано, что делает экспериментальное исследование эффективности и безопасности в ангиохирургии актуальным.

Целесообразность экспериментального характера исследования обусловлена не возможностью получения достаточного количества гистологического материала, соответствующих критериям исследования, временным параметрам забора в рамках клинического исследования. В ходе эксперимента получены данные о влиянии применения средства на зону артериальной реконструкции, а также окружающие ткани, не задействованные напрямую в операции. Данный факт говорит в пользу экспериментального характера исследования, так как изучение интактной зоны у человека может быть затруднено.

Важным критерием успешно проведенного хирургического лечения является хорошо выполненный интраоперационный гемостаз. Экспериментальное исследование эффективности и безопасности гемостатического средства с бактерицидным и бактериостатическим действием неполной серебряной соли полиакриловой кислоты отечественного производства позволит оценить перспективы применения в сосудистой хирургии.

Цель исследования

Улучшение результатов реконструктивных операций на магистральных артериях на основании изучения эффективности гемостатического средства неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) в эксперименте.

Задачи исследования

1. Оценить объем кровопотери и время кровотечения при реконструктивных операциях с использованием синтетических заплат из политетрафторэтилена и применением неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) в сравнении с мануальным гемостазом в эксперименте.

2. Оценить объем кровопотери и время кровотечения при реконструктивных операциях с использованием синтетических заплат из дакрона и применением неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) в сравнении с мануальным гемостазом в эксперименте.

3. Сравнить эффективность использования гемостатического средства неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных операциях с применением различных синтетических материалов.

4. Изучить гистологические изменения стенки артерии в зоне применения препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных операциях на артериях с использованием различного вида синтетических заплат.

Научная новизна

На основании проведенного исследования установлено, что использование неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при

реконструктивных операциях с использованием синтетических заплат из политетрафторэтилена и дакрона позволяет снизить объем кровопотери и уменьшить время кровотечения, что позволит улучшить послеоперационные исходы.

Доказана высокая эффективность комплексного использования неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) в качестве кровоостанавливающего средства при реконструктивных операциях с использованием синтетических заплат из политетрафторэтилена или дакрона.

Установлено, что использование неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных операциях с использованием синтетических заплат из политетрафторэтилена и дакрона является эффективным методом гемостаза.

Выявлено, что применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных операциях на артериях снижает воспалительную реакцию и образование соединительной ткани в стенке сосудов.

Теоретическая значимость работы

Изучение гистологической картины сосудов в результате использования гемостатического средства неполной серебряной соли полиакриловой кислоты расширило теоретические знания о применении местного гемостатического средства в сосудистой хирургии.

Подтверждено снижение воспаления в зоне хирургического вмешательства и гиперплазии различных слоев сосудистой стенки, что в последствии может оказать влияние на развитие рестеноза зоны реконструкции.

Данные, полученные в ходе исследования, также помогают в понимании механизма развития послеоперационных кровотечений и осложнений.

Практическая значимость работы

Исследование гемостатического средства неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) позволило использовать препарат при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях.

Применение препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях способствует снижению объема кровопотери на 29,4% при использовании в качестве заплаты политетрафторэтилен и на 6,9% при использовании дакрона.

Использование препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях позволило уменьшить время достижения гемостаза на 9% при использовании синтетических заплат из политетрафторэтилена и на 9,5% при использовании заплат из дакрона.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (протокол № 87 от 07.11.2023) и организовано как открытое, в параллельных группах лабораторных животных.

Все исследования проводили в одно и то же время суток во 2-й половине дня с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и приказе Минздрава СССР № 742 от 13.11.1984.

Экспериментальный характер исследования был необходим в связи с отсутствием в литературе данных о возможности безопасного использования гемостатического раствора Гемоблок® при реконструктивных операциях на магистральных артериях, а также с целью последующего забора материала в зоне

реконструкции и сравнения гистологических изменений в зоне операции при его использовании. В эксперимент включено 80 беспородных кошек без внешних признаков заболеваний, одинаковой половой принадлежности и массой от 3 до 5 кг, которые путем слепой рандомизации были разделены на 4 равные группы: 2 опытные группы и 2 группы контроля. В виварии под наркозом у лабораторных животных проводилось оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона, представляющего собой тканый вязаный протез из полиэфирного волокна (n=40) и заплаты из ПТФЭ (n=40).

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести небольшую выборку животных, что обусловлено этическими нормами и рекомендациями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных, исходя из цели исследования, возможные ошибки в оценке объема кровопотери, учитывая маленькую массу животного и небольшую выборку, а также невозможность достоверно оценить частоту инфекционных осложнений ввиду особенностей физиологии животных.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях в комбинации с мануальной компрессией в случае аллопластики с использованием заплаты из политетрафторэтилена статистически значимо снижает объем кровопотери на 29,4% ($p=0,03$).

2. Применение препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях в комбинации с мануальной компрессией статистически значимо уменьшает время наступления

гемостатического эффекта в случае аллопластики с дакроном на 9,5% ($p < 0,001$), с политетрафторэтиленом на 9% ($p < 0,001$).

3. Использование препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты при реконструктивных вмешательствах на магистральных артериях не приводит к развитию осложнений, таких как воспаление, рубцовые деформации, спайки в области операционного вмешательства, геморрагические осложнения.

4. Гистологическая картина в зоне применения исследуемого препарата демонстрирует снижение воспалительной реакции и образования соединительной ткани.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в выборе темы научного исследования, формулировке цели и задач, разработке дизайна исследования. Диссертантом проведена систематизация литературных данных по теме диссертации, проведен анализ результатов исследования. Автор производил отбор животных, принимал участие в проведении эксперимента.

Интерпретация экспериментальных данных, анализ и статистическая обработка полученных результатов проводились при непосредственном участии автора. Написание и публикация результатов исследования выполнены лично соискателем.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, а именно, п. 7 «Хирургическое, включая эндоваскулярное, лечение заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем» и п. 8. «Профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена использованием признанных методик проведения клинических экспериментов с использованием статистической обработки и инструментальных методов исследования. Результаты, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XV съезде Российского общества хирургов совместно с IX конгрессом московских хирургов (Москва, 2023 г.); на XXXVIII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференции по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (Москва, 2023 г.); XVI Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2023 г.); Ежегодной научной конференции, посвящённой Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделений сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», а также используются в учебном процессе студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 2 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме и включает в себя следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список используемой литературы.

Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 7 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По данным мировой литературы, кровотечения, возникшие в послеоперационном периоде, значительно увеличивают 30-дневную летальность и ухудшают течение послеоперационного периода у хирургических больных [85, 126]. Эффективное лечение в первый час возникновения кровотечения является ключом к минимизации осложнений, связанных с неконтролируемым кровотечением [136, 200].

Неконтролируемое интраоперационное кровотечение может вызвать широкий спектр осложнений как для пациента, так и для хирурга, которые могут приводить к неблагоприятным исходам, включая удлинение времени операции и послеоперационной госпитализации, ухудшению заживления ран, повышенному риску инфицирования и возникновения геморрагического шока [67, 116]. Кроме того, многие сложные хирургические вмешательства, такие как сердечно-сосудистые, спинальные, ортопедические и операции на паренхиматозных органах, представляют собой высокую частоту кровотечений, и часто проходят в условиях системной гепаринизации, что требует активного гемостатического вмешательства [167]. Во время операции важно достичь быстрого и эффективного гемостаза, чтобы сохранить визуализацию хирургического поля, поддерживать показатели гемодинамики пациента и сократить время анестезии, а также избежать возникновения дополнительных трудностей в виде переливания компонентов крови [53, 64, 152].

Обычные методы достижения гемостаза в хирургических условиях включают в себя различные механические методы, например, наложение швов, лигатур, сосудистых зажимов, и термические методы, например, электрокоагуляция. Для дополнительной помощи в достижении гемостаза в сочетании с основными методами также используются локальные гемостатические агенты. Они действуют точечно и могут быть использованы, когда физические и системные методы гемостаза недостаточно эффективны [118].

В последнее время был разработан широкий спектр хирургических гемостатических средств для применения в сосудистой хирургии [138, 171]. Эти средства широко различаются по своему механизму действия, составу, способу применения, адгезии к влажной или сухой ткани, иммуногенности и стоимости.

1.1. Абсорбирующие агенты

Окисленная регенерированная целлюлоза

Простая окисленная целлюлоза как локальное гемостатическое средство была впервые предложена в 1942 году в США. В 1960 году на рынке появился новый местный кровоостанавливающий препарат — окисленная регенерированная целлюлоза (ОРЦ) [174]. Механизм действия обусловлен поверхностным взаимодействием с белками и тромбоцитами, и активацией как внутренних, так и внешних путей коагуляции. При нанесении на место кровотечения окисленная целлюлоза может мгновенно извлекать жидкость из крови и взаимодействовать с ее белками, тромбоцитами, эритроцитами и другими активными компонентами крови (Рисунок 1) [130].

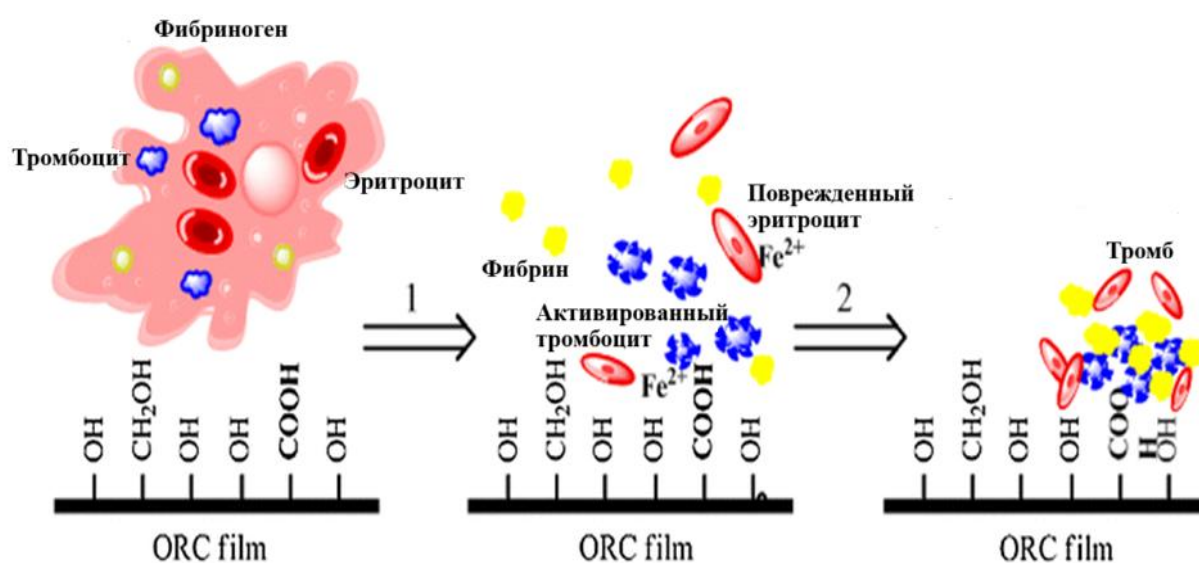


Рисунок 1 – Механизм кровоостанавливающего действия окисленной регенерированной целлюлозы

В результате чего повышается концентрация факторов свертывания крови и образуется мягкий гелеобразный «псевдо-сгусток», служащий барьером для перекрытия кровотока, на следующем этапе преобразующийся в твердый фибриновый сгусток [19]. В химическом отношении присутствие карбоксильных групп на окисленной целлюлозе может снижать pH, приводя к неспецифической агрегации тромбоцитов и, следовательно, к образованию искусственного сгустка, помимо этого кислая среда способствует превращению гемоглобина в кислый гематин, высвобождая Fe^{3+} для соединения с карбоксильными группами и ускорения образования сгустка [27, 96, 183]. Также пониженная кислотность создает условия, при которых большинство бактерий не может выжить, что обуславливает бактериостатический эффект ОРЦ [90, 125].

Антимикробное действие активно против основных организмов, ассоциированных с раневой инфекцией [3]. Данные литературы свидетельствуют о том, что устойчивые к антибиотикам микроорганизмы являются чувствительными к противомикробной активности ОРЦ. При тестировании с 9 из 10 видов бактерий, включая устойчивые к антибиотикам штаммы (VRE-vancomycin resistant enterococci, MRSA-methicillin resistant staphylococcus aureus и PRSP-penicillin resistant streptococcus pneumonia), наблюдалось резкое снижение численности колоний при 24-часовом воздействии [125]. Недостатком низкого pH является инаktivация действия биологических активных коагулянтов, таких как тромбин. Вследствие этого ОРЦ нельзя сочетать с другими биологическими гемостатическими агентами. Также, имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что низкий pH замедляет физиологический процесс заживления [193].

ОРЦ легко применять при хирургических манипуляциях благодаря ее рыхлому переплетенному материалу, напоминающему ватный тампон (Surgicel Fibrillar[®], Gelitacel[®], Willocell Fibril[®]), небольшой кусочек сетки (Surgicel Nu-Knit[®], Willocell Standard[®], Emosist[®]), который выступает в качестве опорной матрицы для инициации и образования сгустка либо в виде комбинированного препарата (Oxycelodexum[®]), состоящего из порошка окисленной целлюлозы, полиглюкина и воды. Наиболее часто используемым средством в этой группе является Surgicel[®]

(Ethicon), который обладает высокой прочностью при растяжении и может обеспечить превосходное покрытие при наличии сильного кровотечения. Несмотря на то, что он рассасывается в организме, рекомендация производителя заключается в том, что его следует удалить после достижения гемостаза. На основе целлюлозы разработаны два средства, которые имеют коллагеноподобную структуру, но не содержат коллагена или тромбина и поэтому являются гипоаллергенными. Эти гемостатические средства продаются как ActCel® и BloodSTOP®. ActCel® при контакте с кровью расширяется в 3-4 раза по сравнению с первоначальным размером, образуя гель, который растворяется в глюкозе и физиологическом растворе в течение 1-2 недель. Имеется ограниченное количество данных о средствах на основе целлюлозы, преимущественно относящихся к Surgicel®. Surgicel® использовался при кровотечениях в кардиохирургии [175], а также у пациентов с кровотечениями из крупных забрюшинных вен, включая нижнюю полую вену [4, 23, 29, 30, 92].

Исследование, в котором приняли участие 30 женщин, перенесших прерывание беременности и лапароскопическую стерилизацию, осложнившиеся перфорацией матки, показало, что использование препаратов данной группы было эффективно у 28 женщин [169]. Неоднократно в клинических исследованиях описаны случаи успешной остановки кровотечения из шва на матке вследствие кесарева сечения при помощи препарата Surgicel®, не поддающееся стандартным методом гемостаза [168]. Также было отмечено безопасное и эффективное использование Surgicel® в спинальной хирургии [162]. Данные результаты свидетельствуют о том, что Surgicel® подходит для лечения венозных и капиллярных кровотечений, чем при кровотечениях из артериальных источников с более высоким давлением.

Несмотря на то, что Surgicel® и другие средства на основе целлюлозы широко используются, в литературных данных приводится много сообщений о случаях осложнений, возникающих в результате их применения.

Gao H. W. et al. описывают случаи возникновения гранулем [146]. Определенную сложность представляет их затруднительная дифференцировка при

рентгенологическом исследовании от других, более опасных патологий [66, 112, 149, 168]. Также имеется сообщение об аллергических реакциях на Surgicel® [42]. Параплегия после торакотомии является наиболее часто регистрируемым неврологическим осложнением вследствие использования данного гемостатического препарата [91, 119, 145, 148, 177]. Предполагаемый механизм возникновения параплегии заключается в миграции окисленной целлюлозы из места торакотомии через межпозвоночное отверстие, которое очень тесно связано с плевральной полостью сзади [145]. Последующие неврологические осложнения, как полагают, являются результатом сдавления спинного мозга, когда насыщение кровью приводит к набуханию Surgicel® [91], или прямой нейротоксичности, возникающей в результате низкого pH Surgicel® [51]. Поскольку Surgicel® биоразлагаем, его часто оставляют в кровотокающем ложе для предотвращения образования гематом [42, 201], несмотря на рекомендации производителя удалить после достижения гемостаза. Чтобы предотвратить описанные неврологические осложнения и образование гранулем, следует избегать чрезмерно большого количества применения данного препарата [128].

Считается, что для абсорбции ОРЦ требуется 1-2 недели, а окисленной целлюлозы – 3-4 недели. При биodeградации ОРЦ в организме происходит распад двух компонентов. Полиуроновая кислота деполимеризуется в среднем в течение 18 часов после имплантации, чему способствуют гликозидазы, а волокнистый компонент фагоцитируется, а затем гидролизуется локальными макрофагами [146, 176]. Процесс окисления делает целлюлозу чувствительной к гликозидазам, но также придает окисленной целлюлозе ее гемостатические и бактерицидные свойства. Полное растворение ОРЦ происходит от 2 недель до нескольких лет в зависимости от количества используемого материала [193].

В настоящее время препараты на основе ОРЦ применяются в сердечно-сосудистой хирургии, травматологии, нейрохирургии, общей хирургии, онкологии, гинекологии и ЛОР-хирургии для остановки капиллярных, венозных и небольших артериальных кровотечений [39, 59].

Из отечественных препаратов можно отметить порошкообразный препарат

Oxycelodexum[®], который широко используется в хирургической стоматологии и при малоинвазивных вмешательствах.

Таким образом, окисленная регенерированная целлюлоза является эффективным локальным гемостатическим средством, широко применяемым в хирургической практике. Этот материал представляет собой биосовместимое и биоразлагаемое вещество, способное быстро останавливать кровотечения за счет создания механического барьера и активации процессов свертывания крови. Преимуществами ОРЦ являются её простота в применении, минимальный риск побочных эффектов и высокая эффективность. К тому же, материал полностью рассасывается в организме в течение нескольких дней, что снижает вероятность инфекционных осложнений. ОРЦ зарекомендовала себя как надежное и безопасное средство для локального гемостаза, обеспечивая хирургу дополнительный инструмент для контроля кровотечения в сложных клинических ситуациях.

Препараты на основе хитозана

Другой группой гемостатических препаратов, представляющих интерес при сосудистых кровотечениях, являются средства на основе хитозана. Хитозан – это полисахарид, коммерчески производимый путем деацетилирования хитина, являющегося структурным элементом, присутствующим в экзоскелете ракообразных (например, крабов и креветок) и в клеточных стенках грибов. Хитозан действует главным образом посредством прямого электростатического взаимодействия между его положительно заряженными аминогруппами и отрицательно заряженными клеточными мембранами эритроцитов, независимо от пути свертывания крови, гемостатические препараты на основе хитозана способны останавливать коагулопатические кровотечения [31, 131].

Были проведены обширные исследования в моделях массивного кровотечения на крупных животных для демонстрации гемостатического эффекта и безопасности препарата данной группы [83]. Гемостатические свойства хитозана хорошо известны. Запатентованный продукт Hem Con[®] на основе хитозана

продемонстрировал способность купировать сильное кровотечение из органов и массивное венозное кровоизлияние, вызванное на модели свиньи [13, 33, 95, 153].

Также эффективность указанного продукта была продемонстрирована для военного и гражданского использования [50, 69]. Были разработаны клеи на основе порошка хитозана. Одним из примеров является Celox[®], который представляет собой запатентованную рецептуру в виде гранул, приготовленных из более чем одного типа хитозана [56, 150]. Его эффективность в качестве гемостатического препарата была подтверждена в исследовании Kozen B.G. et al. и Kheirabadi S.J. et al. [56, 82]. Проведенные клинические исследования убедительно свидетельствуют об эффективности марли Celox[®] при применении на догоспитальном этапе [149]. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что марля Celox обеспечивает гемостаз более эффективно, чем стандартная давящая повязка, у пациентов с проникающей травмой конечности [73]. Klokkevold P.R. et al. продемонстрировали, что препараты на основе хитозана эффективно уменьшают кровотечение при ранениях языка [181].

Lauto A. et al. использовали клей на основе хитозана *in vivo* при формировании анастомоза при восстановлении поврежденного кишечника, получив хорошие клинические результаты. Клеи данной группы могут быть подходящими для закрытия кожной раны и в ситуациях, требующих срочного гемостаза [124, 129]. Проспективное исследование 66 случаев догоспитального применения хитозана показало прекращение кровотечения примерно в 70% и уменьшение кровоточивости в 20% без каких-либо наблюдаемых побочных эффектов при массивном травматическом кровотечении в гражданских службах неотложной медицинской помощи [150]. В дополнение к гемостатическому эффекту хитозан проявляет антибактериальную активность и может сочетаться с другими материалами в качестве кровоостанавливающих повязок [96, 101, 121].

На российском рынке представлен препарат Гемохит[®], локальное гемостатическое средство, широко используемое во время боевых действий. Разработан ООО «Специальная и медицинская техника» (Санкт Петербург, Россия) в виде порошка по 20 г в упаковке; Гемохит-бинт[®] бинт из нетканного материала,

покрытого гемостатиком, Гемохит А[®] состоящий из гранул хитозана, помещенного в пластиковый шприц-аппликатор по 6 г в аппликаторе.

Таким образом, одним из ключевых преимуществ хитозана является его высокая биосовместимость и гипоаллергенность. Он способствует быстрой активации свертывания крови за счет взаимодействия с тромбоцитами и белками плазмы. Кроме того, хитозан обладает антимикробными свойствами, что снижает риск инфицирования раны. Еще одним плюсом является его способность ускорять регенерацию тканей, что делает такие препараты эффективными не только для остановки кровотечения, но и для заживления повреждений.

Однако существуют и недостатки. Например, эффективность хитозановых средств может снижаться при обильных кровотечениях или в условиях высокого артериального давления. Также стоимость таких препаратов зачастую выше по сравнению с традиционными средствами, что может ограничивать их широкое применение.

В целом, препараты на основе хитозана представляют собой перспективное направление в гемостатической терапии, особенно в экстренных ситуациях и при лечении сложных ран.

Желатиновые клеи

Желатиновые клеи привлекли внимание исследователей из-за их многочисленных применений в склеивании мягких тканей. Кроме того, они могут использоваться для предотвращения кровотечения [68]. Сам желатин является широко используемым производным коллагена, который получается с помощью контролируемого процесса гидролиза и является основной частью кожи, соединительной ткани и скелетной системы [87, 89].

Механизм действия гемостатических препаратов на основе желатина до конца не изучен, но, по-видимому, скорее связан с физическими поверхностными эффектами, чем с каким-либо воздействием на механизм свертывания крови. Как и средства на основе коллагена, они могут использоваться отдельно или в

комбинации с прокоагулянтными препаратами. Клеи на основе этого материала недороги в производстве, а их ингредиенты широко доступны. Потенциальные осложнения после использования клея включают вазоконстрикцию в месте введения или перемещение адгезивного вещества из места введения к периферии.

Первый герметик на основе желатина был применен в 1945 году (Gelfoam[®], Baxter Healthcare) – это гемостатический агент, изготовленный из гидролизованного и очищенного животного коллагена (крупного рогатого скота, свиней). Герметики этого типа обладают высокой поглощающей способностью и обеспечивают механическую матрицу для формирования сгустка. Они действуют на конечной стадии каскада коагуляции, способствуя образованию фибрина, что приводит к минимализации кровопотери [94].

Желатиновую матрицу используют в различных формах: губках (Spongostan[®]), порошках (Gelplastan[®]), стерильных растворах. В отличие от ОРЦ рН желатиновой матрицы является нейтральным и поэтому желатин может использоваться в сочетании с тромбином или другими гемостатическими агентами для усиления гемостатического эффекта. Следует обратить внимание на использование минимального количества вещества для достижения гемостаза и удаления избытка продукта после достижения гемостаза. Желатин поглощает количество крови в 40 раз больше своего веса и *in vivo* увеличивается в размере на 200%.

Elvin C.M. et al. продемонстрировали, что гемостатический клей на основе желатина обладают высокой адгезивной прочностью (>100 кПа), высокой эластичностью (возможность >600% удлинения) и способностью к растяжению (приблизительно 2,0 МПа) [43]. Эти свойства обеспечивают хорошее механическое кровоостанавливающее действие, но при использовании в ограниченной полости или вблизи нервных структур в случае оперативных вмешательств на позвоночнике возникают грубые неврологические осложнения [55, 110, 112, 120]. Также возможны нейротоксические реакции в виде анорексии, тревожности, тошноты, спутанности сознания и депрессивных состояний [105]. Желатиновая матрица абсорбируется в течение 4-6 недель. Преимущества желатина заключаются в

низкой цене, удобстве хранения (при комнатной температуре) и простоте использования.

В настоящее время представлен клей BioGlue® (CryoLife, Inc., 1655 Roberts Blvd NW, Kennesaw, GA 30144, USA) на основе формальдегида, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Данный клей используется во всем мире в самых разных хирургических отраслях, в частности в кардиохирургии (замена клапана аорты, шунтирование коронарной артерии, восстановление расслоения аорты и восстановление аневризмы брюшной аорты), сосудистой, торакальной, общей хирургии [166].

Крупный прорыв в области применения гемостатических средств с желатиновой матрицей связан с разработкой продукта под названием Floseal®. В отличие от других (абсорбирующих агентов) гемостатических препаратов с желатиновой матрицей, Floseal® представляет собой желатиновую матрицу на основе микрогранул, содержащих бычий коллаген в комбинации с глутаральдегидом, выступающим в качестве полусинтетического клея, и раствором тромбина человека, которые смешиваются во время использования [107, 144, 152]. Эта особенность повышает эффективность при умеренном кровотечении по сравнению с другими агентами. Он универсален и может быть адаптирован к различным поверхностям, включая активно кровоточащие сосудистые анастомозы.

В нескольких исследованиях сравнивали FloSeal® Matrix с Gelfoam® в комбинации с тромбином. У пациентов, перенесших ряд хирургических вмешательств и получавших антикоагулянты с гепарином, было обнаружено, что FloSeal® обеспечивает более быстрый и эффективный гемостаз, чем Gelfoam®, особенно в местах сильного кровотечения, хотя разница после отмены протамина в двух из этих исследований не достигла статистически значимой разницы. Возможно, FloSeal® легче наносить, и он может лучше прилегать к поверхности ткани, чем Gelfoam®.

FloSeal® нашел применение при ряде хирургических вмешательств в оториноларингологии. При носовом кровотечении данный препарат имел большую

эффективность, чем тампонада носа. В другом исследовании, сравнивающем гемостаз при помощи FloSeal® и стандартный гемостаз, при эндоскопическом вмешательстве на пазухах носа, FloSeal® обеспечил гемостатический эффект за 16 минут по сравнению с 31 минутой в контрольной группе.

Nasso G. et al. провели ретроспективное исследование эффективности FloSeal® в сердечно-сосудистой хирургии, в котором его сравнивали с другими гемостатическими агентами [154]. Результаты этого исследования показали, что при использовании FloSeal® частота достижения успешного гемостаза является выше относительно других топических гемостатических средств. Это способствовало снижению количества пациентов, нуждающихся в переливании крови, а в случае необходимости гемотрансфузии ее выполняли в значительно меньших объемах [141]. Проведенные исследования в других областях хирургии, таких как ортопедическая хирургия, хирургия печени, гинекология и урология, выявили аналогичные результаты [101, 111, 116, 139, 144, 191].

Таким образом, желатиновые клеи представляют собой биосовместимые полимеры, которые эффективно останавливают кровотечения благодаря своим адгезивным и коагуляционным свойствам. Основные преимущества желатиновых клеев заключаются в наступлении быстрого эффекта и в простоте применения. Они обеспечивают надежный гемостатический эффект даже в условиях сложной анатомии и ограниченного доступа. Кроме того, желатиновые клеи обладают высокой биосовместимостью, что снижает риск воспалительных реакций или отторжения. Еще одним плюсом является их способность к постепенной биодеградации, что исключает необходимость удаления материала после заживления.

Однако использование желатиновых клеев имеет и свои ограничения. Во-первых, они менее эффективны при значительных артериальных кровотечениях, где требуется механическое ушивание. Во-вторых, их применение может быть ограничено при наличии у пациента аллергии на компоненты клея.

В целом, желатиновые клеи представляют собой перспективный инструмент в сосудистой хирургии, однако их использование должно быть тщательно

обосновано с учетом клинической ситуации.

Препараты на основе коллагена

Другая группа гемостатических препаратов – это клеи на основе коллагена. Коллаген обладает адсорбционными свойствами, способствующими адгезии тромбоцитов и активации факторов свертывания крови [67, 94, 173].

Среди препаратов на основе коллагена известным гемостатиком является Costasis[®], представляющий собой комбинацию аутологичной плазмы человека и смеси бычьего коллагена с тромбином. Данный препарат используется в виде спрея с целью хирургического гемостаза и при эндоскопическом желудочно-кишечном кровотечении. Учитывая тот факт, что клеи данной группы являются зоонозными, в литературе описаны риски передачи инфекции и возникновения аллергических реакций [46].

Особый интерес представляют гемостатические агенты на основе микрофибриллярного коллагена (МФК). Данный агент получают путем очистки коллагенового волокна крупного рогатого скота. Продукты из МФК белого цвета, высокопластичные, мягкие по структуре, но не рыхлые. Используют данные препараты в виде порошков (Avitene[®]), тканеподобных материалов, губок или небольших прокладок (Instat[®]). МФК для своей активации требует прямого контакта с кровоточащей раной [79, 159].

Производные на основе коллагена активируют внутренний путь коагуляционного каскада, тогда как желатины действуют за счет контактной активации. В рандомизированных клинических исследованиях МФК превосходят ОРЦ, демонстрируя статистически значимое снижение кровопотери [74]. После применения МФК адгезия и активация тромбоцитов наступает в течение 2–5 минут [78]. Учитывая механизм действия, который зависит от активации тромбоцитов, МФК менее эффективен у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и коагулопатиями. Однако их эффект значительно лучше выражен, чем у других материалов при глубокой гепаринизации пациентов [88]. По этой причине его чаще

используют в сосудистой хирургии при профузных кровотечениях [77]. В отличие от желатинов коллаген не увеличивается в объеме и рассасывается менее чем за 4 недели [103].

В 2013 году было проведено одноцентровое рандомизированное исследование COBBANA, сравнивающее гемостатическую эффективность МФК (Lyostypt®) и ОРЦ (Surgicel®) при артериальном шунтировании. По результатам данного исследования длительность кровотечения после применения МФК была в 3,5 раза меньше, чем после использования ОРЦ. В 27 случаях из 32 гемостаз с помощью МФК достигался в пределах 3 минут, а на фоне ОРЦ – только через 8 минут. Также исследователи отмечают большую экономическую целесообразность использования именно МФК вследствие применения меньшего количества вещества [75]. Микрофибриллярный коллаген может вызывать аллергические реакции, связанные с животными антигенами. Также к недостаткам можно отнести необходимость нанесения гемостатика сухим инструментом, так как он имеет тенденцию прилипать к перчаткам. Кроме того, их нельзя использовать с системами сбора крови, поскольку волокна могут проходить через фильтры системы и вызывать эмболию [16, 41, 105].

Таким образом, использование микрофибриллярного коллагена обусловлено способностью коллагена стимулировать естественные процессы свертывания крови, обеспечивая быстрое и надежное закрытие раневых поверхностей. К достоинству коллагеновых гемостатических препаратов следует отнести быстрый гемостаз, необходимость малого количества материала для его достижения, а также возможность удаления препарата из места нанесения без риска возобновления кровотечения в связи с тем, что каскад коагуляции уже был инициирован. Коллагеновые клеи обладают высокой биосовместимостью, минимизируя риск иммунологических реакций. Такие препараты легко наносятся и равномерно распределяются по поверхности раны, что упрощает их использование в сложных операционных условиях. Кроме того, коллаген стимулирует регенерацию тканей, что способствует более быстрому заживлению.

Несмотря на очевидные преимущества, коллагеновые клеи имеют и свои

ограничения. Их эффективность снижается при значительной влажности или наличии активного кровотока. В некоторых случаях возможны аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к белкам животного происхождения. Также стоимость таких препаратов может быть выше по сравнению с альтернативными средствами.

В целом, клеи на основе коллагена представляют собой перспективный инструмент в сосудистой хирургии, однако их выбор должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и характера операции.

1.2. Биологические агенты, ассоциированные с каскадом коагуляции

Фибриновые гемостатические агенты имеют широкое применение в хирургии с 1970-х годов. Они обладают как гемостатическими, так и адгезивными свойствами и могут использоваться в комбинации с антибактериальными препаратами [41]. Кроме того, есть данные о снижении образования спаек и способности заживления ран при использовании фибриновых агентов [76, 81, 163].

В 1980-х годах был одобрен для применения один из первых представителей гемостатиков этой группы Tisseal[®], показавший свою эффективность и безопасность [54]. Фибриновый агент является биологическим адгезивом, действие которого повторяет последние стадии свертывания крови, в результате чего образуется фибриновый сгусток. Классический фибриновый герметик состоит из лиофилизированного фибриногена человека и бычьего или человеческого тромбина, иногда также содержащего концентрированный фактор свертывания крови XIII и апротинин [170]. Фактор XIII является проферментом, активируемым тромбином в присутствии ионов кальция (стабилизирующий фактор), а после его активации образуются связи между цепями фибрина, стабилизирующие сгусток. Состав представленных агентов различается, что изменяет свойства образующегося фибринового сгустка и может повлиять на хирургические вмешательства, при которых используется тот или иной агент. Герметики с высокой концентрацией фибриногена, как правило, дают более прочные, но

медленнее формирующиеся сгустки. Высокие концентрации тромбина способствуют быстрому свертыванию, но не имеют высокую эффективность [65, 72, 191]. Тромбин оказывает значительное влияние на скорость и характер коагуляции, способствуя снижению интраоперационной кровопотери, объема внутривенных инфузий, уменьшая потребность в послеоперационном дренировании [194]. В ряде исследований изучалась эффективность фибриновых агентов. В экспериментальном исследовании на кроликах, где выполнялся аортальный анастомоз, сравнивали фибриновый герметик с Gelfoam[®], Avitene[®], Surgicel[®] и FloSeal[®], доказанно, что фибриновый герметик превосходит все эти агенты [12, 17, 79].

По данным авторов, использование фибринового герметика позволяет использовать меньшее количество швов при формировании анастомоза, сокращая необходимый период пережатия аорты. Исследование, проведенное на пациентах, которым для диализа устанавливали трансплантат из политетрафторэтилена (ПТФЭ), продемонстрировало значительное сокращение времени до установления гемостаза и показало, что герметик более эффективен, чем Surgicel[®] [106, 188]. Также была продемонстрирована эффективность при лечении ожогов, при этом время до установления гемостаза сократилось примерно наполовину [45]. Однако в клиническом исследовании с участием 47 пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию с расширенной ангиопластикой заплатой из ПТФЭ, не было обнаружено существенной разницы во времени достижения гемостаза или в объеме кровопотери [80]. Препарат Quixi[®] также был изучен у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, в результате использования данного препарата среднее время достижения гемостаза сократилось с 17 до 2,5 мин [158].

Schwartz M. et al. в 2004 году в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании с участием 121 пациента, перенесших резекцию печени, доказали, что гемостаз в течение 10 мин был достигнут у 91% пациентов, применявших Quixil[®], по сравнению с 70% контрольной группы, получавших Gelfoam[®], Surgicel[®] и Avitene[®] [80].

Для повышения эффективности местных кровоостанавливающих средств

были созданы комбинации фибрина или тромбина с целлюлозой, желатином или коллагеном (Surgiflo[®]: желатин + тромбин). Эти продукты сочетают в себе механические эффекты абсорбирующих агентов и гемостатические эффекты фибринового герметика. Другие герметики (CoStasis[®], Vitagel[®]) состоят из микрофибриллярного соединения коллагена и бычьего тромбина, смешанного в шприце с плазмой пациента, взятой во время операции. Компоненты плазмы отделяет фибриноген, который расщепляется тромбином с образованием желатиновой матрицы коллаген-фибрин [41]. Использование плазмы пациента требует привлечения дополнительных человеческих и инструментальных ресурсов, что потенциально может влиять на продолжительность оперативного вмешательства. Другим герметиком, появившимся на рынке, является Evicel[®], который не содержит фибринолитических ингибиторов и требует минимального времени подготовки перед использованием, что облегчает его применение. Он может использоваться в форме спрея, демонстрируя удовлетворительный гемостаз. Фибриновые клеи Tisseel[®], Quixil[®] и Evicel[®] особенно подходят для борьбы с кровотечением при низком венозном давлении.

Недостатками фибриновых клеев являются: развитие риска реакций гиперчувствительности, возможность передачи инфекций от доноров крови и формирование недостаточно прочного сгустка. При использовании фибринового клея на анастомозированном сосуде малого диаметра трудно избежать избыточного нанесения. Последнее вызывает отверждение стенки сосуда и интраваскулярный тромбоз. Применяя клей, необходимо сначала нанести первый компонент, затем второй либо одновременное нанесение с использованием системы дупложетт (Рисунок 2) (кассета для 2 шприцев с общим плунжером) и аппликационной иглы (короткая тупая игла, в основании которой происходит перемешивание) [34].



Рисунок 2 – Внешний вид системы «дупложект»

Таким образом, основным преимуществом фибриновых клеев является их высокая эффективность в остановке кровотечения, особенно в сложных анатомических зонах, где традиционные методы гемостаза могут быть не эффективны. Они биосовместимы, минимизируют риск иммунных реакций и способствуют регенерации тканей. Кроме того, клеи удобны в использовании и позволяют сократить время операции.

Среди минусов можно выделить их высокую стоимость, что ограничивает их применение в некоторых клинических учреждениях. Также, существует риск передачи инфекций, если препараты изготовлены из донорской плазмы. В редких случаях возможны аллергические реакции. Кроме того, фибриновые клеи не подходят для контроля массивных кровотечений.

Исходя из вышеуказанного, фибриновые клеи являются эффективным инструментом в арсенале сосудистых хирургов, но их использование требует тщательной оценки показаний и противопоказаний.

Тромбин

Тромбин является естественным фактором свертывания внешнего и внутреннего каскадов коагуляции. На данный момент в хирургической практике

используется только рекомбинантный человеческий тромбин, который вызывает значительно меньше осложнений в виде реакций гиперчувствительности и способствует формированию более плотной основы сгустка. Его применяют в комбинации с абсорбирующими агентами либо другими биологическими агентами, влияющими на каскад коагуляции. Одним из комбинированных препаратов является TachoComb® [18, 25].

Гемостатическая губка TachoComb® состоит из лошадиного коллагена, бычьего тромбина, бычьего апротинина и человеческого фибриногена [178]. На российском рынке представлено уже третье поколение этого препарата, который в Европе носит название TachoSil®. Производители изменили его состав и убрали бычий тромбин, заменив его человеческим, и апротинин, так как он мог вызывать иммуногенные и анафилактические реакции [121]. При нанесении на кровоточащие ткани данный препарат инициирует заключительный этап естественного каскада коагуляции, создавая фибриновый сгусток в месте приложения; для достижения гемостатического эффекта необходимо от 3 до 5 минут [21] [6] [24].

У 185 пациентов, перенесших резекцию небольших опухолей почек, TachoSil® обеспечил гемостаз у 92% пациентов по сравнению с 67% контрольной группы [132]. В исследовании с участием 121 пациента, перенесших резекцию печени, данный препарат показал более высокие результаты в достижении гемостаза, чем использование аргонплазменного коагулятора, также была более значительно снижена концентрация гемоглобина в дренажной жидкости [97].

TachoComb® Н используется для контроля кровотечения из швов у пациентов, перенесших реконструкцию сосудов с использованием трансплантатов из ПТФЭ; у большей части пациентов, получавших TachoComb® Н, был быстрее достигнут гемостаз, чем у пациентов, получавших стандартную хирургическую компрессию [157].

Клинические исследования, проведенные в Европе, показали, что TachoComb® обеспечивает эффективный гемостаз при резекции печени и имеет высокий уровень безопасности и переносимости [97, 117, 187]. TachoComb® также

применялся в детской хирургии, в частности при лапароскопическом лечении разрыва селезенки, и превосходил фибриновые герметики по надежности герметизации и адгезионной прочности [127] [20]. Одним из важнейших преимуществ TachoComb® третьего поколения по сравнению с его предшественниками является возможность его хранения при комнатной температуре. Биодegradация под действием тканевых ферментов происходит примерно за 24 недели [99].

Проведенное многоцентровое исследование, включавшее 3098 пациентов в 227 различных госпиталях, показало, что использование TachoComb® уменьшало длительность оперативного вмешательства у 55,5% пациентов на $12,2 \pm 13,1$ минут по сравнению с применением других методов гемостаза, а также снижало потребность в переливании компонентов крови у 13,5% пациентов [161]. Систематический обзор Colombo G.L. et al. показал экономическую выгоду применения препарата TachoComb®, так как срок нахождения пациента в стационаре после операции с использованием данного препарата уменьшался на 2,01–3,58 суток в сравнении с результатами стандартных методов гемостаза [70].

Таким образом, гемостатические препараты на основе тромбина широко применяются в сосудистой хирургии благодаря их способности эффективно останавливать кровотечения. Тромбин, являясь ключевым ферментом системы свертывания крови, активирует преобразование фибриногена в фибрин, что способствует образованию прочного тромба.

Преимуществами гемостатических препаратов на основе тромбина являются высокая скорость активации процесса свертывания, что особенно важно при обильных кровотечениях, они наносятся непосредственно на кровоточащий участок, минимизируя системное воздействие, выпускаются в различных формах (порошки, гели, пленки), что упрощает их применение в операционных условиях.

Однако некоторые препараты содержат тромбин животного происхождения, что может вызывать аллергические реакции. Высокая цена некоторых препаратов может ограничивать их доступность.

1.3. Синтетические клеи

Клей на основе глутеральдегида и бычьего альбумина

Клеи на основе данных агентов используют в качестве дополнительного гемостаза при операциях на крупных кровеносных сосудах, так как их отличительное свойство – создание плотной биоактивной пленки, которая в состоянии выдерживать высокое давление, характерное для крупных магистральных сосудов. Нежелательно использование клея на сосудах малого калибра, так как это может привести к ряду осложнений, включающих в себя тромбозы, эмболии и некрозы окружающих тканей. После нанесения клей полностью полимеризуется и фиксирует ткани через 2-3 минуты. Наиболее часто используемым клеем данной группы является клей BioGlue[®], успешно применяемый в хирургии крупных магистральных сосудов. BioGlue[®] – это двухкомпонентный клей, состоящий из раствора 10% глутеральдегида и 45% раствора очищенного бычьего альбумина [195].

В России используется с 2005 года. Авторы исследования, опубликованного в 2001 году, в котором сравнивали гемостатическую эффективность Bioglue[®] против Surgicel[®] у овец, пришли к выводу о том, что Bioglue[®] может быть более эффективен у пациентов с коагулопатиями и при повторные сосудистые вмешательства. В этом исследовании проводилась операция шунтирования на нисходящей грудной аорте после того, как все животные получали гепарин и аспирин. Bioglue[®] продемонстрировал большую эффективность в предотвращении кровопотери по сравнению с Surgicel[®]. Через 3 месяца у овец, у которых использовался Bioglue[®], воспалительный ответ был минимальным [66].

Bavaria J.E. et al. сообщили о проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании с использованием BioGlue при остром расслоении аорты. У пациентов, у которых в качестве гемостатического агента использовался BioGlue[®], оперативное вмешательство было более быстрым при меньшем объеме кровопотери. BioGlue[®] не рекомендуется для использования в педиатрии, так как

образовавшаяся биологическая пленка не эластична, что в дальнейшем ведет к образованию стеноза в месте использования, нарушению роста и формирования тканей [155, 191].

Таким образом, преимущества данного клея включают его высокую адгезивную способность, биосовместимость и эффективность в условиях активного кровотока. Он сокращает время операции, снижает риск послеоперационных осложнений и минимизирует необходимость использования дополнительных инструментов для гемостаза.

Однако существуют и недостатки в использовании. Глютеральдегид обладает потенциальной токсичностью, что требует строгого контроля дозировки и точности нанесения. Кроме того, возможны аллергические реакции или воспалительные процессы в зоне применения. Долговременная устойчивость клея также может вызывать вопросы, особенно в условиях повышенного механического стресса.

Применение препаратов данной группы должно сопровождаться тщательной оценкой рисков и соблюдением всех протоколов безопасности.

Цианоакрилатные клеи

Цианоакрилаты были впервые синтезированы в 1949 году. В 60-х годах XX века были описаны их адгезионные свойства и было предложено их возможное использование в качестве хирургических клеев [156, 172].

Цианоакрилаты представляют собой синтетические тканевые клеи, состоящие из смеси двух мономеров: 2-октилцианоакрилата и бутиллактоилцианоакрилата. Вещества, входящие в состав клея, являются жидкими мономерами, быстро образующими полимеры в присутствии жидкостей, в результате чего способствуют склеиванию тканей. Клей полимеризуется в виде пленки, адгезирующей к тканям и/или синтетическим материалам, и создает гибкую физическую пробку, формирование которой не зависит от каскада коагуляции. Время полимеризации составляет около 2 минут [134]. Одним из

коммерчески доступных клеев является Dermabond®. Этот клей широко используется для заживления небольших поверхностных кожных ран, что хорошо описано в литературе [48, 88, 179, 190].

Glubran2® – это цианакрилатный клей, который используются в классической и лапароскопической хирургии, а также в эндоскопии и интервенционной радиологии [115, 142]. Он наносится на кожу, обеспечивает хороший косметический результат и устраняет необходимость в удалении швов. Исследование Kull S. et al. показало высокую растяжимость и прочность клея Glubran2® по сравнению с фибриновым клеем. Анализ 10-летнего опыта лечения желудочно-кишечного кровотечения при эндоскопических операциях с использованием цианоакрилатного клея, проведенного американскими учеными из Университета Айовы, продемонстрировал эффективность достижения гемостаза в 96% обработанных случаев острого кровотечения [100, 115]. Было проведено исследование для оценки эффективности и безопасности транскатетерной эмболизации с помощью цианоакрилатного клея острых артериальных кровоизлияний различной этиологии. Анализ результатов кровотечения показал 76% терапевтического успеха у пациентов, получавших цианоакрилатный клей [164]. Клеи также могут быть использованы для лечения венозной недостаточности нижних конечностей. Исследование 29 пациентов показало успешное закрытие 56 из 57 поверхностных подкожных вен [86, 184]. В течение 9-месячного периода наблюдения не было никаких осложнений в виде тромбоза глубоких вен или рецидива заболевания.

Omnex® – это клей на основе цианоакрилата, предназначенный для использования в сосудистых реконструктивных операциях (Рисунок 3). Несмотря на небольшое количество исследований, данный препарат доказал свою безопасность и эффективность при использовании в сосудистой хирургии. Omnex® прост в применении и обеспечивает немедленный гемостаз. При использовании клея необходимо учитывать аллергический анамнез, так как он запрещен к применению у пациентов с известной гиперчувствительностью к цианоакрилату и формальдегиду ввиду риска развития тяжелых анафилактических реакций [134].



Рисунок 3 – Внешний вид системы для введения цианоакрилатного клея Omnex®

Таким образом, гемостатические препараты на основе цианоакрилата обладают высокой адгезией, быстро полимеризуются при контакте с жидкостями и образуют прочные соединения, что делает их эффективными для остановки кровотечений. Главным достоинством цианоакрилатов является их способность обеспечивать мгновенный гемостаз, что особенно важно при работе с мелкими сосудами. Их использование снижает необходимость наложения швов, сокращая время операции. Кроме того, клей образует барьер, предотвращающий инфицирование раны и ускоряющий заживление.

Среди недостатков можно выделить риск термического повреждения тканей вследствие экзотермической реакции полимеризации. Также существует вероятность токсического воздействия продуктов разложения клея, особенно при использовании в больших количествах. Кроме того, цианоакрилаты ограничены в применении для крупных сосудов, где требуется более высокая механическая прочность соединения.

Полиэтиленгликоль

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) состоит из двух синтетических

полиэтиленгликолей, разбавленного раствора хлористого водорода и раствора фосфата натрия/карбоната натрия. После смешивания этих веществ полученный клей можно наносить на поврежденные участки, максимальный кровоостанавливающий эффект наступает в течение 2 минут. Герметик работает за счет взаимодействия синтетических продуктов с тканями человека.

CoSeal[®] – это полностью синтетический полимер, используемый хирургами для восстановления областей потенциального кровотечения при сосудистых анастомозах. Он состоит из двух синтетических компонентов, которые после смешивания можно наносить непосредственно на поверхности тканей или использовать для герметизации синтетических шовных линий и трансплантатов. Герметик работает через взаимодействие синтетических продуктов с тканями человека. По словам производителя, полимер остается гибким и поглощается организмом примерно через 4 недели. CoSeal[®] способен увеличиться в 4 раза по сравнению с первоначальным размером, что может иметь как отрицательные эффекты в виде компрессионного воздействия на окружающие ткани, так и положительные — в виде полной герметизации мест вколов и самой линии шва [58, 182, 198].

Также имеется исследование Hill A. et al., выполненное на 12 собаках, которым проводили трансплантации ПТФЭ на место подвздошной артерии для проверки эффективности CoSeal[®] в качестве гемостатического агента [196]. Один конец трансплантата обрабатывали CoSeal[®], тогда как гемостаз другого конца (контроль) осуществлялся за счет тампонирования марлей и механической компрессии. Было очевидно преимущество использования CoSeal[®]: время полного гемостаза составляло 5 минут с CoSeal[®] против 15 минут для контроля. Кровопотеря была ниже в конце лечения CoSeal[®] (19 мл по сравнению с 284 мл группы контроля). Но при использовании CoSeal[®] при гистологическом исследовании наблюдалось умеренное выраженное воспаление в зоне использования препарата на 7-е, 30-е и 60-е сутки [196].

Еще одно исследование, связанное с применением CoSeal[®], было проведено в Германии: 6 хирургами 124 пациентам были выполнены операции на аорте [137].

Трое из хирургов использовали CoSeal[®], тогда как другие три его не использовали. Операции включали полную замену корня аорты, реконструкцию или полную замену восходящей аорты и вмешательства на дуге аорты. CoSeal[®] наносили на линию шва и давали высохнуть. Было продемонстрировано, что в группе с использованием CoSeal[®], требовалось меньше инфузионной терапии (например, эритроцитов: 761 упаковка по сравнению с 1248 в контрольной группе; свежзамороженной плазмы: 413 против 779 в контрольной группе; отмечено снижение потерь через дренаж в послеоперационном периоде: 985 мл при использовании CoSeal[®] по сравнению с 1709 мл в контрольной группе). Кроме того, меньше пациентов, получавших CoSeal[®], нуждались в повторных стернотомиях (1 из 48 в группе CoSeal[®] против 6 из 54 в группе контроля), пациенты также меньше времени находились в отделении интенсивной терапии.

Другим одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов герметиком является Duraseal[®], который состоит из полиэтиленгликоля и раствора трилизинамина. Смешивание этих двух компонентов приводит к нетоксичному гидрогелю с 3D-сетью. Также были продемонстрированы преимущества адгезива во время регенерации седалищного нерва, при этом результаты лечения сопоставимы с традиционным методом с использованием швов [93].

SprayGel[®] – это гидрогель, который распыляется на ткань, где он гидролизует через несколько дней, а затем всасывается. Было показано, что этот полимерный гель безопасен для использования в гинекологических вмешательствах и колопроктологии [151, 192]. AdvaSeal[®] – это биоабсорбируемый фотоперекреститель на основе ПЭГ, используемый в торакальной хирургии. Tanaka K. et al. также продемонстрировали эффективность данного препарата в лечении острого расслоения аорты [62].

Таким образом, полиэтиленгликолевые синтетические клеи имеют большой потенциал использования в сосудистой хирургии в связи с эффективной остановкой кровотечения, адекватным контролем гемостаза в послеоперационном периоде и снижением кровопотери при операциях на крупных магистральных

сосудах, что в свою очередь снижает количество инфузионной нагрузки и продолжительность интенсивной терапии[47, 98, 180, 185, 189, 191, 197].

Одним из ключевых плюсов клея на основе ПЭГ является его способность быстро останавливать кровотечение, что особенно важно при сложных хирургических вмешательствах. Он образует прочную и эластичную плёнку, которая способствует герметизации сосудов и предотвращает повторное кровотечение. Кроме того, клей легко наносится и равномерно распределяется по поверхности раны, что сокращает время операции. Его биосовместимость снижает риск воспалительных реакций.

Однако использование клея на основе ПЭГ имеет и свои ограничения. В некоторых случаях его применение может быть затруднено из-за необходимости тщательной подготовки раневой поверхности. Также существует риск формирования избыточной ткани, что может привести к осложнениям в процессе заживления. Ещё одним недостатком является высокая стоимость материала, что ограничивает его доступность.

Полиакриловая кислота

Гемоблок[®] – новое универсальное гемостатическое средство, которое состоит из неполной серебряной соли полиакриловой кислоты и наночастиц серебра (Рисунок 4). зарегистрированный в реестре Российской Федерации как гемостатическое изделие с нейтральным pH для местного применения [22].



Рисунок 4 – Внешний вид гемостатического раствора Гемоблок[®]

Данный препарат обладает антисептическим и бактерицидным эффектом, выраженным к известным штаммам бактерий, включая устойчивые внутрибольничные штаммы. Гемоблок[®] имеет жидкую форму и для достижения гемостаза наносится непосредственно на раневую поверхность или с использованием стерильных марлевых или ватных тампонов при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях. Гемостатический эффект достигается за счет взаимодействия с альбуминами крови и последующим образованием эластичного сгустка, для достижения гемостаза необходимо 1–2 минуты [10].

По данным одноцентрового слепого рандомизированного исследования использование препарата Гемоблок[®] изучалось у пациентов с большими вентральными послеоперационными грыжами. Деговцов Е.Н. и соавт. получили следующие выводы, что использование препарата неполной серебрянной соли полиакриловой кислоты позволяет уменьшить длительность дренирования послеоперационной раны, сократить период воспалительно-экссудативных процессов в послеоперационной ране, уменьшить количество пункционных вмешательств в области послеоперационной раны, выраженность болевого синдрома и потребность в анальгетиках за счет сокращения длительности стояния дренажей и числа пункционных вмешательств и уменьшить длительность стационарного лечения ввиду более быстрой реабилитации пациентов. Полученные выводы также пересекаются с итогами проведенного нами исследования [7].

Результаты одноцентрового нерандомизированного исследования, представленные Терещенко С.Г. и соавт., в которое вошли 205 пациентов, прооперированных эндоскопически по поводу полипов желудка, показали, что при развитии кровотечения из термического дефекта использование эндоскопического орошения или инфильтрации основания полипа гемостатическим средством Гемоблок[®] позволяет достичь надежного гемостаза при ранних и поздних постполипэктомических кровотечениях, что уменьшает количество экстренных операций [32].

Учитывая приведенные данные, можно предположить, что препарат

Гемоблок® при открытых хирургических вмешательствах допустимо использовать интраоперационно с целью улучшения механического и термического гемостаза.

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании Калинина Р. Е. и соавт., по изучению применения местного гемостатического препарата для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора (ЭКС). Исследование включало 29 пациентов, разделенных на 2 группы: группа А с использованием гемостатического препарата Гемоблок®, группа Б – без использования гемостатического средства. В группе А гематом ложа и имбибиции мягких тканей не наблюдалось. У 1 (6,3%) пациента в группе Б выявлена гематома ложа ЭКС, потребовавшая дренирования в перевязочной и увеличившая срок госпитализации после операции до 7 суток. У 9 (56,3%) пациентов группы Б наблюдалась имбибиция мягких тканей кровью. Проведение имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии без применения гемостатического препарата повышало риск развития пропитывания мягких тканей кровью в 2,3 раза ($p = 0,001$, $r = 0,605$, ОР 2,3, 95% ДИ 1,3-4). Возраст, пол, индекс массы тела, площадь поверхности тела, фракция выброса левого желудочка, вид антикоагулянтной терапии, показание к имплантации ЭКС, вид ЭКС, особенности операции не повлияли на риск развития гематомы ложа ЭКС или имбибиции мягких тканей кровью ($p > 0,05$). Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) снижает риск развития гематом и имбибиции мягких тканей кровью в области ложа электрокардиостимулятора, не приводит к развитию инфекционных осложнений и аллергических реакций на 29 пациентах, которым имплантировали ЭКС. Доказано, что применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) снижает риск развития гематом и имбибиции мягких тканей кровью в области ложа электрокардиостимулятора [26].

Также имеются данные Андреева А.И. и соавт., свидетельствующие о том, что гемостатический эффект Гемоблока® достигается любым способом при полостных и лапароскопических хирургических вмешательствах без инфекционных осложнений [22]. Ильина И.Ю. и соавт. в проспективном исследовании с участием 47 женщин репродуктивного возраста с CIN II, которым

выполняли радиоволновую эксцизию. Основную группу составили 26 (55,3%) пациентки, которым интраоперационно в момент выполнения эксцизии проводили дополнительную обработку гемостатическим препаратом с антимикробным действием. Контрольную группу составила 21 (44,7%) женщина с традиционным проведением эксцизии. Получили положительные результаты: среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы после лечения составило $9,2 \pm 1,2$ в поле зрения, у пациенток контрольной группы - $18,5 \pm 2,9$; pH вагинального отделяемого - $4,2 \pm 0,2$ и $4,7 \pm 0,2$ соответственно.

Интраоперационное кровотечение из операционной раны, потребовавшее дополнительных манипуляций, отмечено у 2 (7,7%) пациенток основной группы и у 2 (9,5%) пациенток контрольной группы. На обильные кровяные выделения из влагалища через 10 дней после операции пожаловалась 1 (3,8%) пациентка основной группы, через 11-13 дней - 3 (14,3%) пациентки контрольной группы (относительный риск 3,7, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-18,2), что потребовало приема таблетированной транексамовой кислоты. Через 3 месяца после операции ключевые клетки обнаружены у 1 (3,8%) пациентки основной группы и у 7 (33,3%) пациенток контрольной группы (относительный риск 8,7, 95% ДИ 1,2-16,5), мицелии грибов обнаружены только у 8 (38,1%) пациенток контрольной группы [9].

Зайцев О.В. и соавт. в проспективное исследование в которое включены 211 пациентов, где с целью гемостаза и профилактики кровотечения области рассеченного большого дуоденального сосочка использовали локальный гемостатический препарат Гемоблок® доказали, что местное применение раннего кровотечения после эндоскопической папиллосфинктеротомии, позволяет достичь достоверно более быстрого наступления гемостаза [38].

Колесов С.В. и соавт. в рандомизированном проспективном мультицентровом когортном исследовании, в которое входили 90 пациентов в возрасте 21-65 лет с декомпрессионно-стабилизирующими вмешательствами на поясничном отделе позвоночника из заднего срединного доступа с использованием транспедикулярных фиксирующих систем с фиксацией до трех позвонков.

Оценивали объем периоперационной потери крови у пациентов с применением препарата неполной серебряной соли полиакриловой кислоты и без него. Отмечают статистически значимое уменьшение объема кровопотери как во время операции, так и в послеоперационном периоде в случаях использования препарата Гемоблок® [37].

Также дополнительным преимуществом данного средства является его антисептическое действие, за счет наличия в составе наночастиц серебра, обеспечивающих бактерицидный эффект, что снижает риск инфекционных осложнений.

Кузнецова М.В., и соавт. в проведенном исследовании оценили влияние препарата на рост и колонизацию клеток бактерий *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 28922, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 в суспензии и на поверхности монофиламентных макропористых полиэстеровых сетчатых имплантатов. Исследуемый препарат подавлял рост бактерий, снижал биомассу биопленки и жизнеспособность входящих в нее микробных клеток [5].

Проведенный анализ немногочисленных исследований данного гемостатического средства требует дальнейшего изучения его свойств и показаний для применения, но уже четко прослеживается тенденция к потенциальной высокой эффективности в области раневого гемостаза. Можно сделать вывод о том, что данный препарат обладает важными для хирургической практики особенностями. Препарат имеет жидкую форму, что облегчает его нанесение на биологические ткани, а также не требует специальной подготовки, что очень важно в ургентной хирургии. Положительной стороной препарата Гемоблок® также является то, что при его нанесении на кровоточащую ткань не нарушается визуализация границ и расположения дефекта.

При изучении литературы, связанной с препаратом Гемоблок®, нет упоминаний о его использовании в реконструктивной сосудистой хирургии, но его биологические свойства, уровень и степень влияния на гемостаз потенциально удовлетворяют большинству требований для гемостатического средства в сосудистой хирургии.

Таким образом, одним из ключевых плюсов гемостатического средства на основе неполной серебряной соли полиакриловой кислоты является его высокая биосовместимость. Препарат не вызывает аллергических реакций и минимизирует риск воспалительных осложнений. Также он прост в применении, что особенно важно при проведении экстренных операций. Благодаря своей химической структуре Гемоблок® обеспечивает надежный гемостаз даже при работе с мелкими сосудами.

Однако, как и любой медицинский материал, Гемоблок® имеет ограничения. В некоторых случаях его использование может быть менее эффективным при обильных кровотечениях крупных сосудов.

Гемостатическое средство на основе неполной серебряной соли полиакриловой кислоты зарекомендовало себя как надежное средство для остановки кровотечений при оперативных вмешательствах. Однако его выбор должен основываться на индивидуальных особенностях клинического случая и опыте хирурга.

Заключение

В целом, местные гемостатические средства играют важную роль в современной хирургии, обеспечивая эффективный контроль кровотечения во время операций. Эти препараты используются для предотвращения потери крови, что особенно важно при сложных вмешательствах или у пациентов с повышенным риском кровотечений.

Применение местных гемостатиков имеет множество преимуществ: они минимизируют необходимость системного воздействия, сокращают время операции и снижают риск осложнений. Однако важно учитывать возможные противопоказания и побочные эффекты, такие как аллергические реакции или образование избыточного тромба.

Современные исследования продолжают совершенствовать эти средства,

делая их более эффективными и безопасными. Местные гемостатические препараты остаются неотъемлемой частью хирургической практики, способствуя улучшению исходов лечения пациентов.

Исходя из вышеизложенного, наличие широкого спектра гемостатических средств диктует необходимость оперирующему хирургу хорошо ориентироваться в них, чтобы четко определять показания и противопоказания, а также конкретные клинические ситуации, в которых данные препараты необходимы. Данные препараты необходимы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (протокол № 87 от 07.11.2023) и организовано как открытое, в параллельных группах лабораторных животных.

Все исследования проводили в одно и то же время суток во 2-й половине дня с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и приказе Минздрава СССР №742 от 13.11.1984.

Экспериментальный характер исследования необходим в связи с отсутствием в литературе данных о возможности эффективного использования гемостатического раствора Гемоблок® при реконструктивных операциях на магистральных артериях, а также с целью последующего забора материала в зоне реконструкции и сравнения гистологических изменений в зоне операции при его использовании.

2.1. Дизайн исследования

С целью проведения эксперимента были отобраны беспородные кошки без внешних признаков заболеваний, одинаковой половой принадлежности и массой от 3 до 5 кг. В эксперимент включено 80 животных, которые путем слепой рандомизации были разделены на 4 равные группы: 2 опытные группы и 2 группы контроля. В виварии под наркозом у лабораторных животных проводилось оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона, представляющего собой тканый вязаный протез из полиэфирного волокна (n=40) и заплаты из политетрафторэтилена (ПТФЭ) (n=40). Дизайн исследования представлен на Рисунке 5.

Дизайн исследования

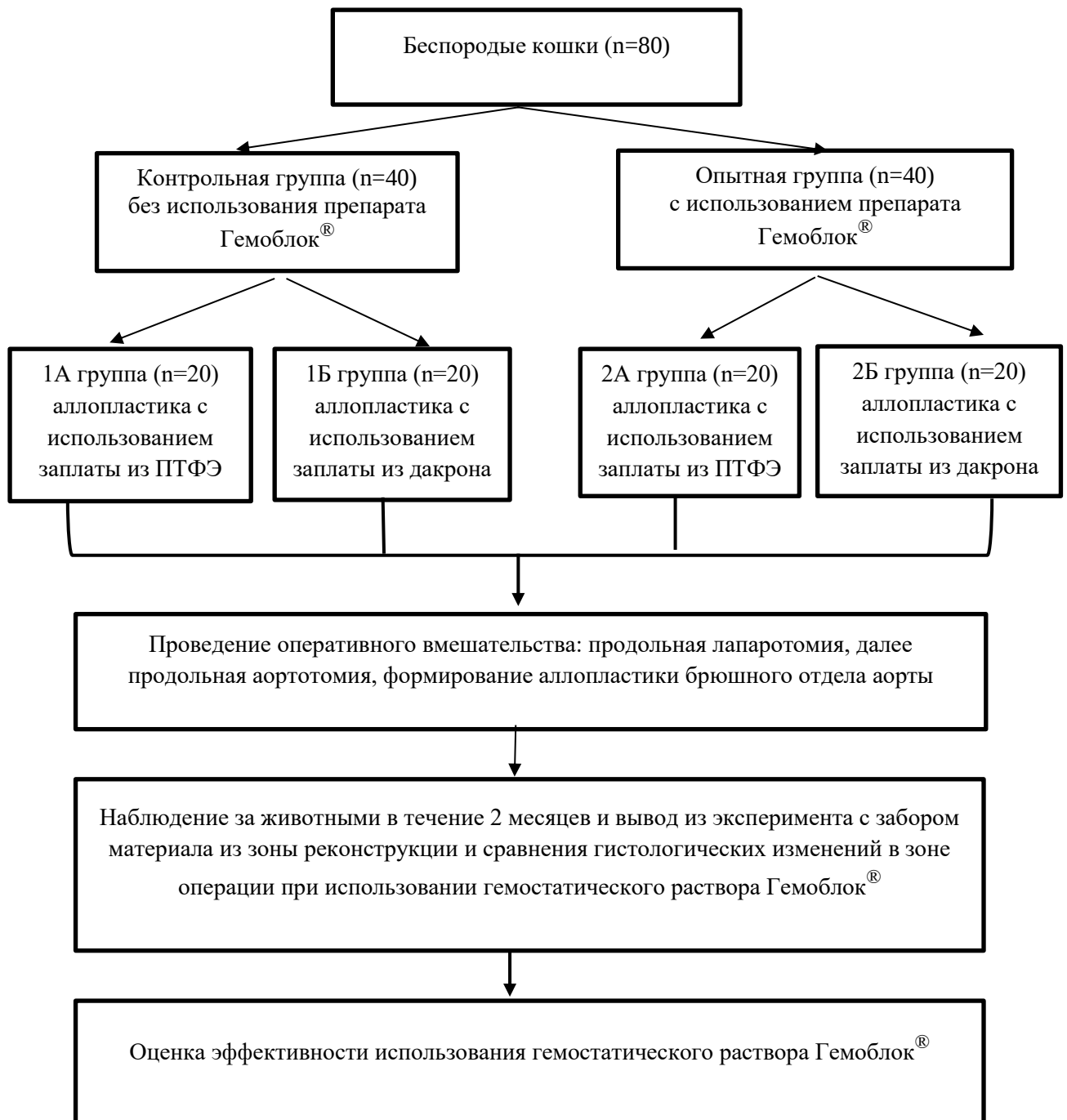


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Контрольные группы:

- 1А группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из ПТФЭ, для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия сухим марлевым тампоном.

- 1Б группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из дакрона, для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия сухим марлевым тампоном;

Опытные группы:

- 2А группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из ПТФЭ, для достижения гемостаза использовались мануальная компрессия марлевым тампоном пропитанным препаратом Гемоблок[®];

- 2Б группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из дакрона, для достижения гемостаза использовались мануальная компрессия марлевым тампоном пропитанным препаратом Гемоблок[®].

2.2. Методика проведения оперативного вмешательства

Под внутривенным наркозом (Таблица 1) выполнялась продольная полная срединная лапаротомия.

Таблица 1 – Хронология течения анестезиологического пособия

Этапы анестезии	Препараты и дозы
I этап (подготовительный)	
А) премедикация	р-р атропина 0,1% - 0,05 мг п/к; через 5 мин р-р димедрола 1% - 0,4 мг/кг в/м
15-20 мин	
Б) седация	р-р ксилазина («Ксило») 1 мг/кг в/м
5 мин	
II этап (введение в анестезию)	р-р золетила 50 – 15 мг/кг в/м
III (поддержание анестезии)	повторное введение р-разолетила 50 в дозе, не превышающей 1/3-1/2 начальной
IV (пробуждение и ведение раннего послеоперационного периода)	р-р преднизолон 0,4 мг/кг в/м однократно р-р сульфокамфокаина 0,1 мл/кг п/к однократно р-р анальгина 50% - 30 мг/кг 3 р/д в/м 3 дня р-р папаверина 2% - 1,5 мг/кг 3 р/д в/м 5 дней амоксциллин 0.2 мл/кг в/м 4 дня р-р глюкозы 5% - 20 мл/кг в/в однократно р-р NaCl 0.9% - 20 мл/кг в/в однократно

Забрюшинное пространство визуализировалось чрезбрюшинным доступом и выделялся магистральный сосудистый пучок забрюшинного пространства (нижняя полая вена и аорта). Брюшной участок аорты выделялся от уровня отхождения почечных артерий до бифуркации аорты. В зависимости от анатомии использовался участок аорты выше или ниже места отхождения нижней брыжеечной артерии. На поясничные аортальные ветви накладывались временные микрозажимы типа «бульдог» или лигатуры. Аорта пережималась (Рисунок 6).

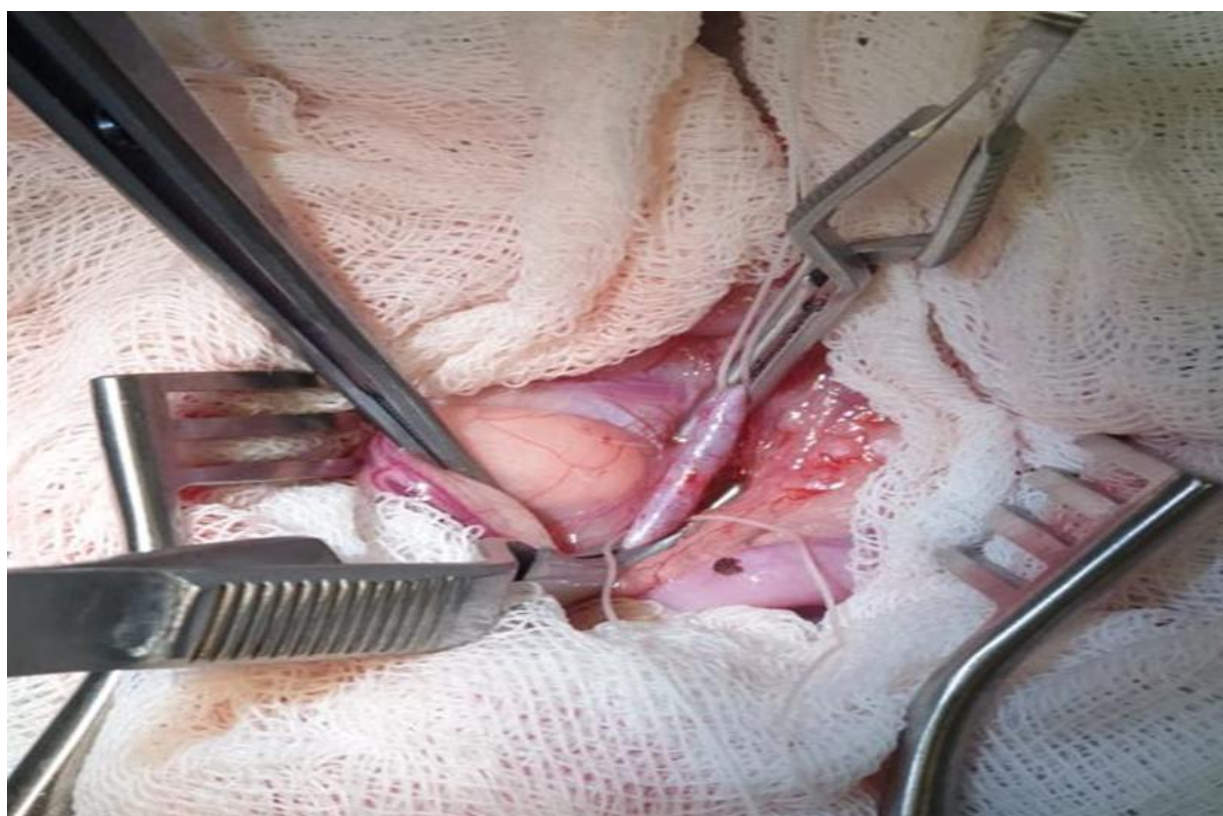


Рисунок 6 – Выделена брюшная аорта, взята на микрозажимы типа «бульдог»

В процессе оперативного вмешательства в качестве профилактики тромботических осложнений животным вводился раствор гепарина натрия в дозе 220 МЕ/кг. Выполнялась продольная аортотомия. Внутренний просвет сосуда промывался 0,9% раствором NaCl для вымывания остатков крови и избегания свертывания ее в просвете аорты за время манипуляции (Рисунок 7). Выкраивалась заплата размером 10 мм в длину и 4 мм в ширину овальной формы. Далее

выполнялась аллопластика брюшного отдела аорты синтетической заплатой с ПТФЭ (группы 1А, 2А) (Рисунок 8) и дакроном (Рисунок 9) нитью Prolene 7/0 (группы 1Б, 2Б).

После завершения аллопластики снимались зажимы, возобновлялся кровоток, проводился гемостаз. После достижения гемостаза проводился послойный шов раны, асептическая повязка, попона на брюшную стенку.

Вывод животных из эксперимента производился через 2 месяца путем внутрисердечного введения 5 мл магния сульфата.

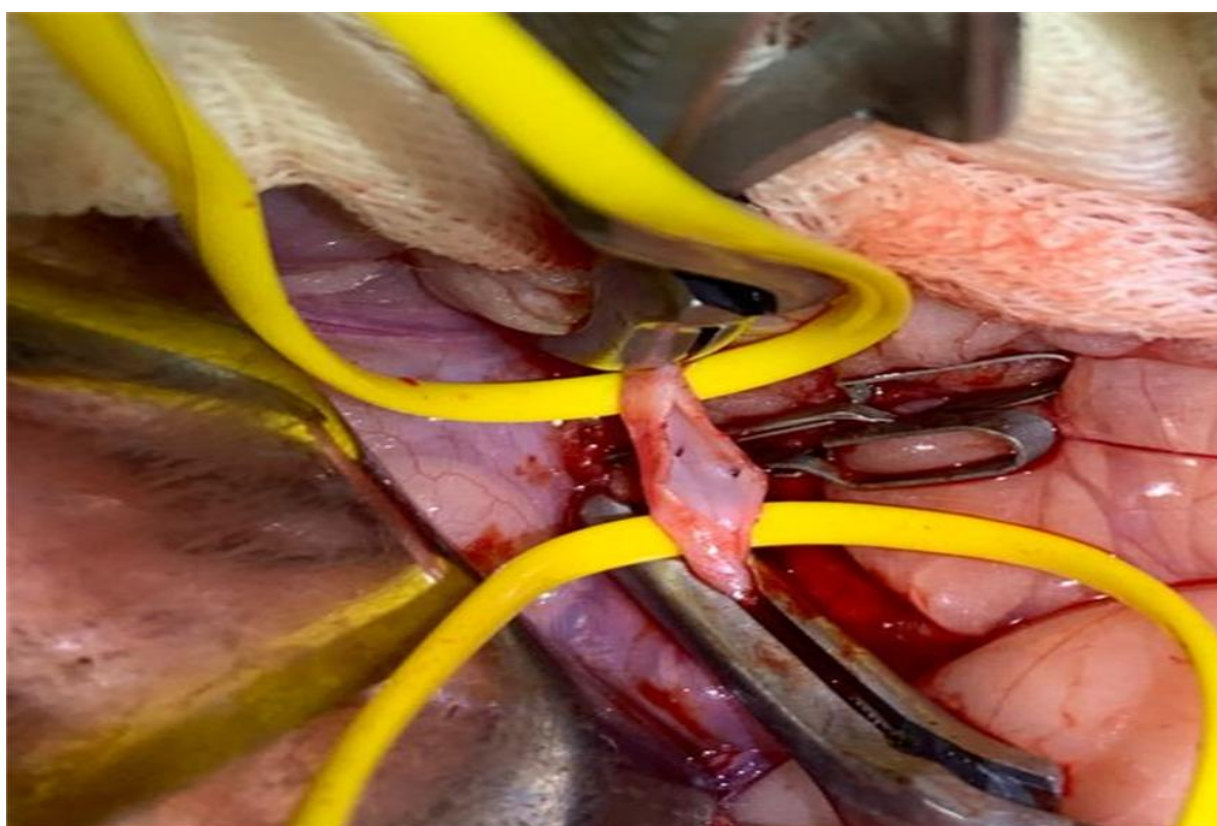


Рисунок 7 – Выполнена продольная аортотомия

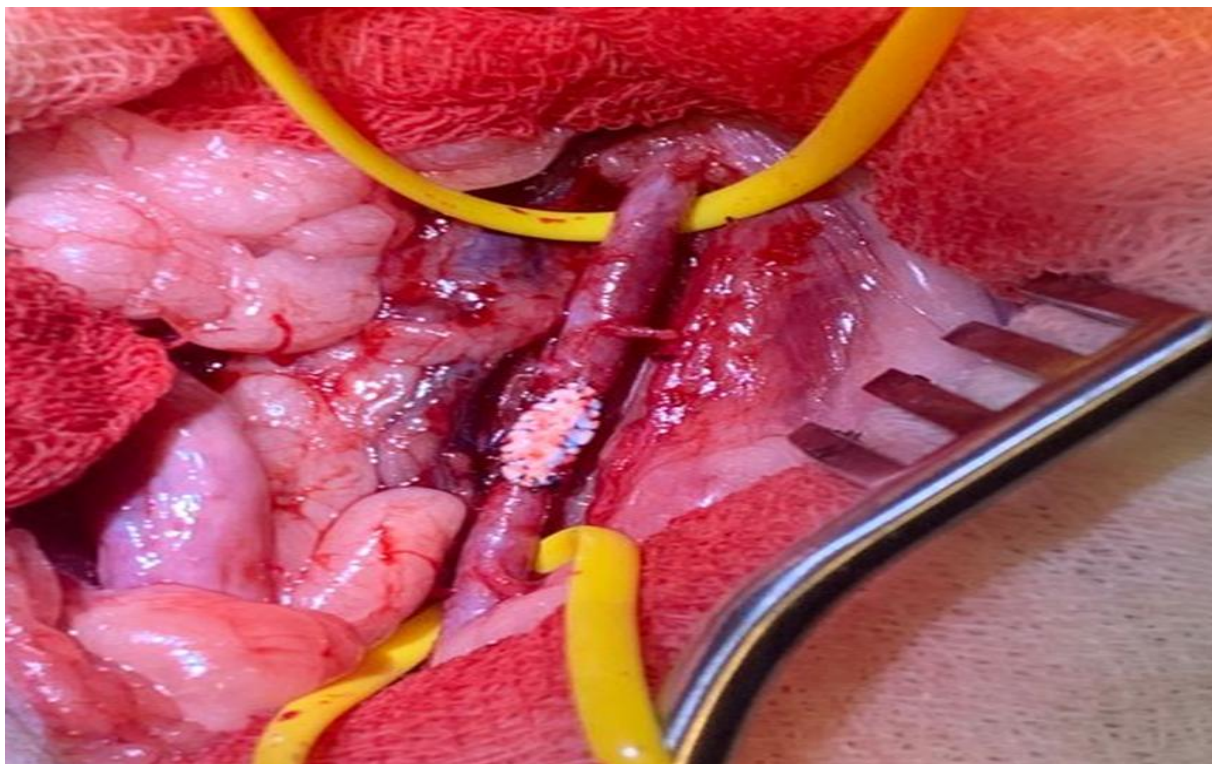


Рисунок 8 – Аллопластика брюшной аорты синтетической заплатой из ПТФЭ

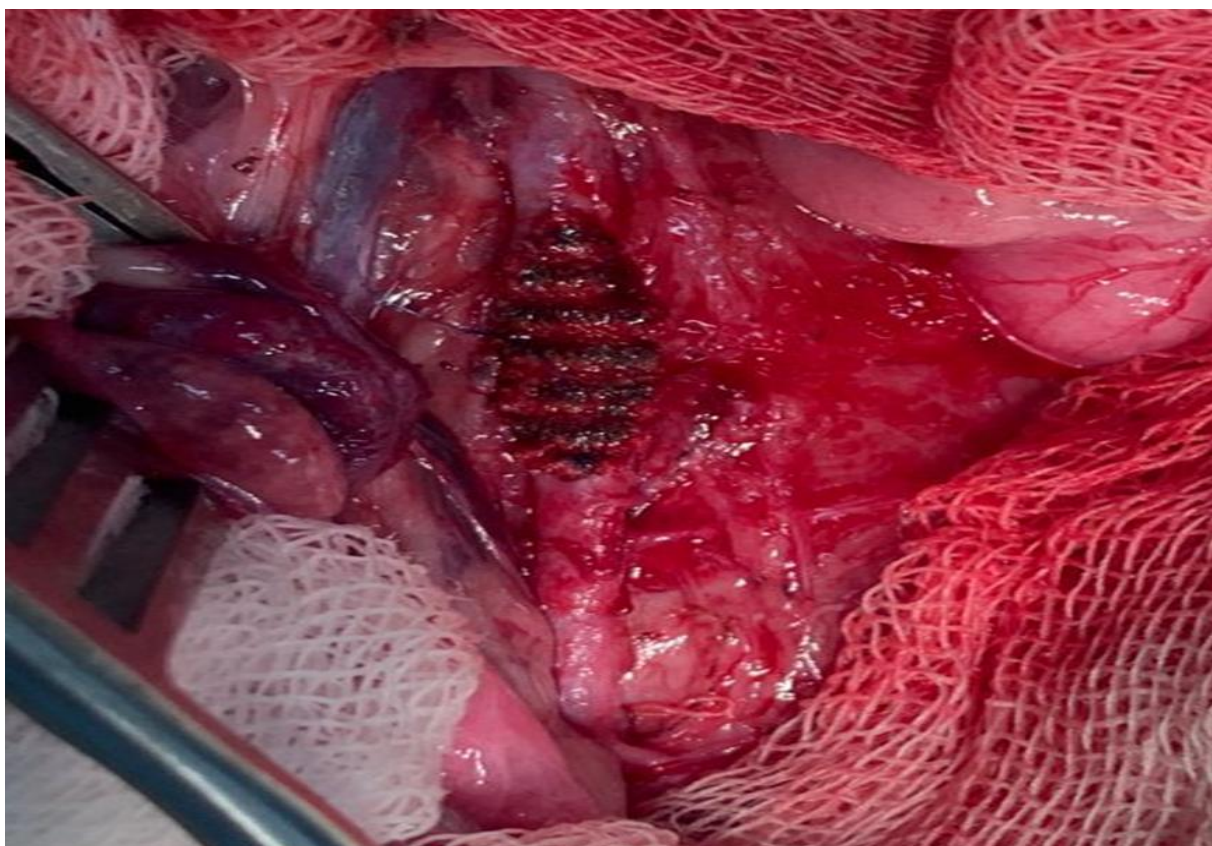


Рисунок 9 – Аллопластика брюшной аорты синтетической заплатой из дакрона

Исследование объема кровопотери и времени кровотечения проводилось следующим образом:

1) в контрольных группах (1А, 1Б) после произведения аллопластики аорты данный участок обкладывается марлевыми тампонами и после восстановления кровотока производилась мануальная компрессия зоны шва в течение 5 мин. За это время тампон частично пропитывался кровью, по массе которого в последующем мы определяли кровопотерю по формуле:

$$m_1 - m_2 = V_1, \quad (1)$$

где m_1 – масса тампона после операции; m_2 – масса сухого тампона; V_1 – объем кровопотери;

2) в опытных группах (2А, 2Б) после проведения аллопластики тампон смачивался в 20 мл раствора Гемоблок[®], после чего также обкладывалась зона анастомоза. После восстановления кровотока (снятия зажимов) производилась мануальная компрессия зоны шва в течение 5 мин, тампон также пропитывался кровью, далее мы определяли кровопотерю по формуле:

$$m_1 - m_3 = V_1, \quad (2)$$

где m_3 – масса сухого тампона + 20 мл препарата Гемоблок[®].

Подсчет времени проводился электронным секундомером. Взвешивание выполнялось на одинаковых поверенных весах с погрешностью в 0,01 г (Рисунок 10, 11).

Контроль времени кровотечения осуществлялся путем частичного снятия тампона с зоны операции через 3 минуты от начала гемостаза с визуальным контролем линии шва каждые 30-40 сек в зависимости от интенсивности кровотечения до 5 минут от начала гемостаза. При наличии кровотечения марлевый тампон укладывался обратно в зону реконструкции.



Рисунок 10 – Взвешивание сухих марлевых тампонов



Рисунок 11 – Взвешивание марлевых тампонов после достижения гемостаза

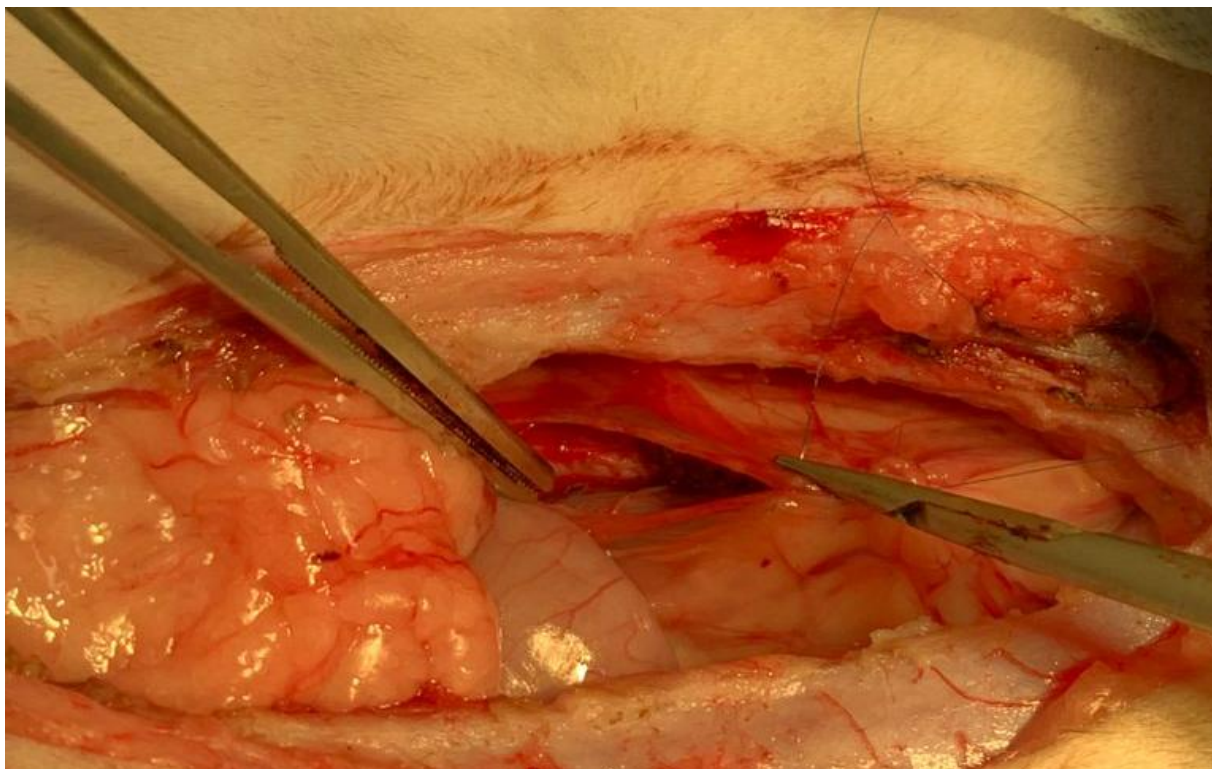


Рисунок 12 – Послойное ушивание раны

После окончательного гемостаза рана ушивалась послойно: задний и передний листки париетальной брюшины, брюшной апоневроз, кожа (Рисунок 12).

Наблюдение за животными продолжали в течение 60 дней с последующим выведением животных из эксперимента и изъятием зоны реконструкции для гистологического исследования. Полученный операционный материал фиксировался не менее 24 часов в 10% растворе забуференного формалина в соотношении не менее 20 объемов формалина на 1 объем материала. Далее изготавливались гистологические препараты. Готовые гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, а также смесью пикриновой кислоты и фуксином по Ван-Гизону. Изучение и фотографирование препаратов производилось при помощи микроскопа «Leica DM 2000», морфометрия — при помощи программы «ImageJ». Морфометрия стенки сосуда производилась в каждом препарате в трех местах: по краям импланта и в центре.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel, OriginPro 8, SPSS Statistics 17 и StatTech v. 4.3.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Для описания количественных показателей с нормальным распределением применялись средние арифметические значения (M) со стандартными отклонениями (SD), а также границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели с распределением, отличающимся от нормального, были описаны медианой (Me) и нижним и верхним квартилями ($Q1 - Q3$) и рассчитаны при помощи U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей и были представлены в виде процентов (%), расчёт выполнялся с помощью точного критерия Фишера.

При помощи коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального) оценивалась корреляционная связь между двумя количественными показателями. Статистически значимыми различия между выборками считалась при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка объема кровопотери и времени кровотечения

В работе была проанализирована эффективность различных способов достижения гемостаза с использованием локального гемостатического препарата Гемоблок® и проведено сравнение полученных результатов.

При оценке объема кровопотери были получены следующие результаты: в группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из дакрона, а для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия средний объем кровопотери составил $15,69 \pm 5,58$ мл, а в группе, в которой для гемостаза использовалась мануальная компрессия и аппликация препаратом Гемоблок® объем кровопотери составил $14,60 \pm 4,62$ мл ($p=0,24$).

В группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из ПТФЭ, а для гемостаза использовалась мануальная компрессия объем кровопотери составил $20,12 \pm 8,20$ мл; а в группе с использованием ПТФЭ, мануальной компрессией и препаратом Гемоблок® в качестве локального гемостатического препарата объем кровопотери составил $14,20 \pm 2,31$ мл ($p=0,03$). Более подробные значения представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение объема кровопотери в изучаемых группах

Группа/Параметр (V, мл)	N	Среднее значение	Стандартное отклонение	n/распределение	p, между группами
Дакрон+Гемоблок	20	14,60	4,62	не N	0,24
Дакрон	20	15,69	5,58	не N	
ПТФЭ+Гемоблок	20	14,20	2,31	N	0,03*
ПТФЭ	20	20,12	8,20	не N	
Примечание – * статистически значимые различия (p<0,05)					

При оценке результатов можно обратить внимание, что использование препарата Гемоблок® в качестве гемостатического средства снижает объем кровопотери в опытных группах. Однако при сравнении объема кровопотери в

группах с заплатой из Дакрона (1Б и 2Б) статистически значимого различия между данными группами не наблюдалось ($p=0,24$). При статистическом анализе значений объема кровопотери в группах с ПТФЭ (1А и 2А) были получены статистически значимые различия ($p=0,03$).

Данные по сравнению объема кровопотери во всех группах представлены на Рисунке 13.

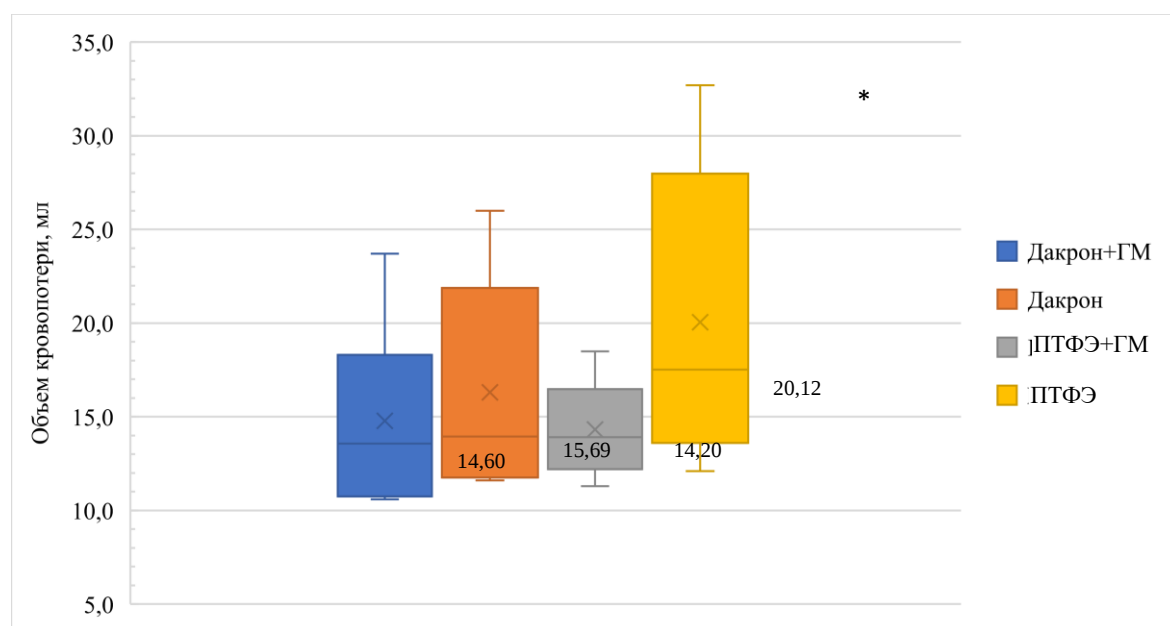


Рисунок 13 – Сравнение объёма кровопотери в исследуемых группах

Примечание – * статистически значимое различие между группой ПТФЭ и ПТФЭ+Гемоблок ($p=0,03$)

Нами также было проанализировано время достижения гемостаза при выполнении аллопластики аорты (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение времени достижения гемостаза в исследуемых группах

Группа/Параметр (t, сек)	N	Среднее	Стандартное отклонение	n/распределение	p, между группами
Дакрон+Гемоблок	20	240,6	18,96	не N	<0,001*
Дакрон	20	265,8	15,83	N	
ПТФЭ+Гемоблок	20	259,2	16,24	не N	<0,001*
ПТФЭ	20	285,0	17,24	N	
Примечание – * статистически значимые различия (p<0,05)					

В группе с использованием в качестве аллопластики дакрона и мануальной компрессией средняя скорость наступления гемостаза составила $265,8 \pm 15,83$ сек, в группе с дополнительным использованием гемостатического локального гемостатического препарата Гемоблок® – $240,6 \pm 18,96$ сек, в группе с использованием в качестве аллопластики заплаты из ПТФЭ и мануальной компрессией гемостаз наступал в среднем через $285,0 \pm 17,24$ сек, в группе с ПТФЭ и использованием Гемоблока® – через $259,2 \pm 16,24$ сек.

Статистическая обработка полученных данных позволяет сделать вывод, что применение препарата Гемоблок® в качестве локального гемостатического агента в обеих группах позволило достичь более эффективных результатов по времени достижения гемостаза. Сравнение времени наступления гемостаза между группами Дакрон и Дакрон+Гемоблок® и группами ПТФЭ и ПТФЭ+Гемоблок® имело статистически значимые различия ($p < 0,001$). Данные сравнения времени кровотечения отображены на Рисунке 14.

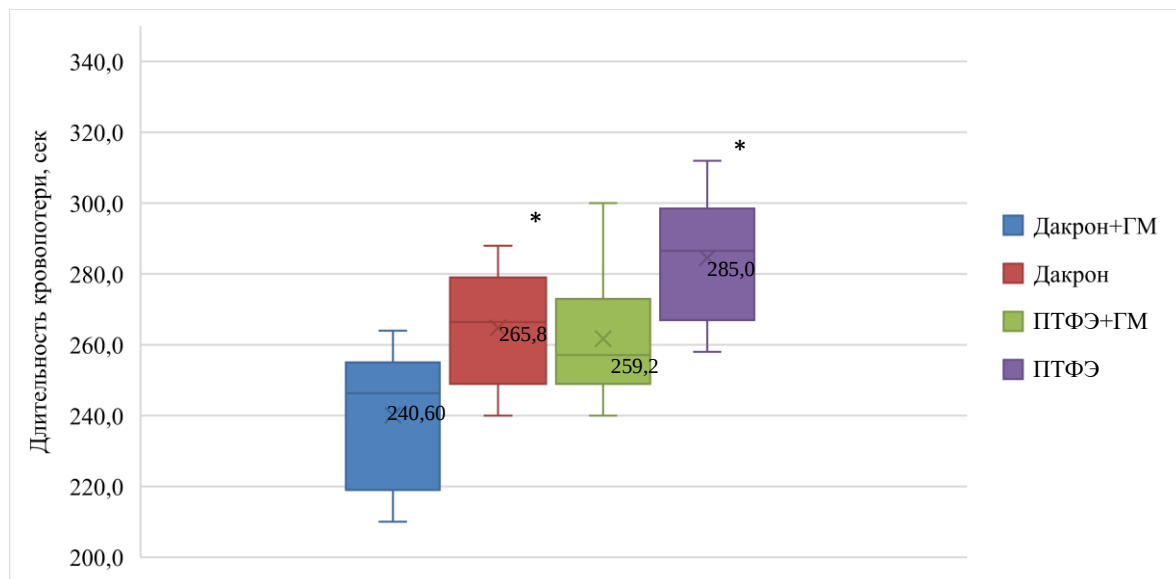


Рисунок 14 – Сравнение времени достижения гемостаза в исследуемых группах

Примечание – * статистически значимое различие между группой Дакрон и Дакрон+Гемоблок® ($< 0,001$), ПТФЭ и ПТФЭ+Гемоблок® ($< 0,001$)

При оценке макроскопических исходов проведенного опыта через 2 месяца, были получены следующие результаты: ни в одном из случаев наблюдения в

опытных группах использование препарата Гемоблок® не вызывало явлений гиперпролиферации или воспаления в тканях, не способствовало формированию рубцовых деформаций и спаек в области операционного вмешательства. Также не было выявлено геморрагических осложнений. Был зарегистрирован 1 случай тромбоза зоны реконструкции в раннем послеоперационном периоде и было связано с техническим дефектом при наложении синтетической заплаты. Данное животное было выведено из эксперимента и не учитывались в дальнейших расчётах.

Представленные данные в нашей работе свидетельствуют о том, что при выполнении оперативного вмешательства в группах с использованием Гемоблока® выявлены наиболее эффективные результаты, как по времени наступления гемостаза, так и по объему кровопотери, что ожидаемо, так как данные показатели всегда имеют прямую корреляционную связь. То есть чем дольше осуществляется гемостаз, тем больше объем кровопотери и наоборот.

В ходе проведенного эксперимента было доказано, что использование гемостатического раствора Гемоблок® при диффузных кровотечениях эффективно и не вызывает отрицательных изменений в ране. Основным преимуществом препарата Гемоблок® является достижение быстрого гемостатического эффекта и уменьшения объема кровопотери на этапе гемостаза в области сосудистого шва, что в очередь приводит к снижению времени оперативного вмешательства, а также к снижению количества послеоперационных геморрагических осложнений. Также дополнительным преимуществом данного средства является его антисептическое действие, за счет наличия в составе наночастиц серебра, обеспечивающих возможный бактерицидный эффект, что снижает риск инфекционных осложнений.

3.2. Морфологические особенности сосудистой стенки в зоне реконструкции на магистральных артериях при использовании различных видов синтетических заплат и локального гемостатического раствора

Забор материала осуществлялся спустя 60 дней после операции с целью оценки макроскопической и микроскопической картины в зоне контакта синтетической заплаты, стенки артерии, окружающих тканей и раствора гемостатического средства неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®).

Полученный операционный материал оценивался макроскопически, зачем фиксировался не менее 24 часов в 10% растворе забуференного формалина, далее изготавливались гистологические препараты по стандартной методике. Готовые гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, а также смесью пикриновой кислоты и фуксином по ВанГизону. Изучение и фотографирование препаратов производилось при помощи микроскопа «Leica DM 2000», морфометрия — при помощи программы «ImageJ». Морфометрия стенки сосуда производилась в каждом препарате в трех местах: по краям имплантата и в центре.

В ходе изучения гистопатологических изменений в тканях в зоне реконструкции при проведении операций без использования и с использованием гемостатического раствора Гемоблок® были получены следующие результаты.

Группа 1А (ПТФЭ)

Гистологическое исследование интактной (стенка сосуда, расположенная противоположно зоне протезирования) стенки сосуда показало, что интима представлена тонким слоем рыхлой соединительной ткани и определяется только на большом увеличении. Внутренняя эластическая мембрана отделяет среднюю оболочку, состоящую из рыхлой соединительной ткани с большим количеством эластических волокон, между которыми расположены гладкие миоциты. Хорошо выраженная адвентициальная оболочка образована волокнистой соединительной

тканью, с нервными элементами и сосудами. Морфологическое исследование зоны, где установлен протез, показало, что протез полностью окружен со всех сторон плотной соединительной тканью, с преобладанием коллагеновых волокон, организованных в пучки и участками разволокнения волоконного каркаса (Рисунок 15). Между стенками протеза и сформированной капсулой наблюдается полиморфно-клеточная реакция, наиболее выраженная с наружной и боковых сторон протеза.

Со стороны просвета сосуда, виден слой из рыхлой соединительной ткани, на поверхности которого лежат эндотелиальные крупные клетки, что напоминает интиму сосуда. С наружной и боковых сторон импланта, наблюдается полиморфноклеточная реакция, разрастание плотной соединительной ткани с наличием новообразованных тонкостенных сосудистых элементов и, местами наблюдается разволокнение коллагеновых волокон (Рисунок 16). Со стороны адвентиции, прилежащая рыхлая соединительная ткань с большим количеством жировых клеток, сосудов, нервных элементов и лимфо-гистиоцитарных клеток. Местами наблюдается прорастание протеза соединительной тканью с единичными клеточными элементами (Рисунок 17). В зоне краев протеза обнаруживаются очаги дистрофической кальцификации (Рисунок 18).

В зоне контакта протеза и сосудистой стенки отмечается гипертрофия внутренней и средней оболочки сосуда (Рисунок 19). Интима достоверно увеличена в несколько раз и содержит большое количество тонкостенных сосудов. Внутренняя эластическая мембрана неравномерно утолщена, с наличием глубоких складок и фрагментацией. Средняя оболочка представлена эластическими волокнами и гладкомышечными клетками. Адвентиция состоящая из рыхлой соединительной ткани, с участками плотных коллагеновых волокон, сосудами микроциркуляторного русла и нервных элементов.

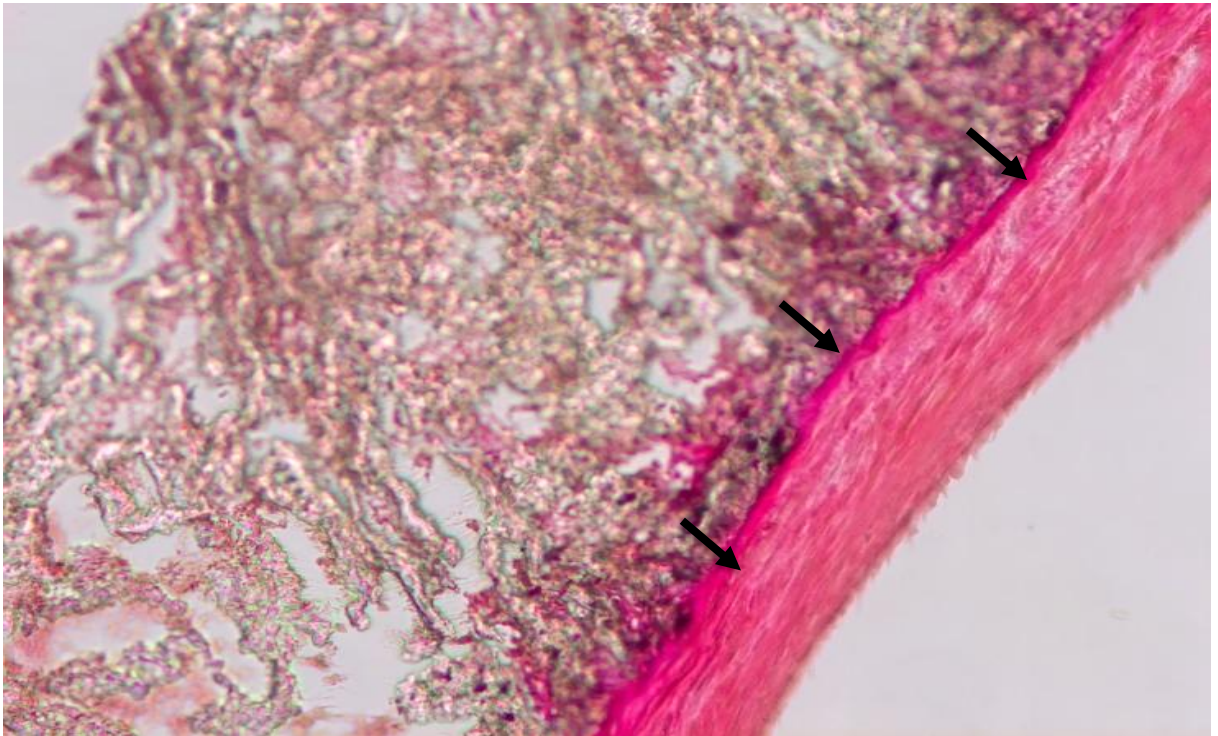


Рисунок 15 – Внутренняя стенка в зоне имплантации заплаты из ПТФЭ. Выраженная фуксинофилия вновь образованной соединительной ткани (стрелки). Окраска по Ван Гизону, x200

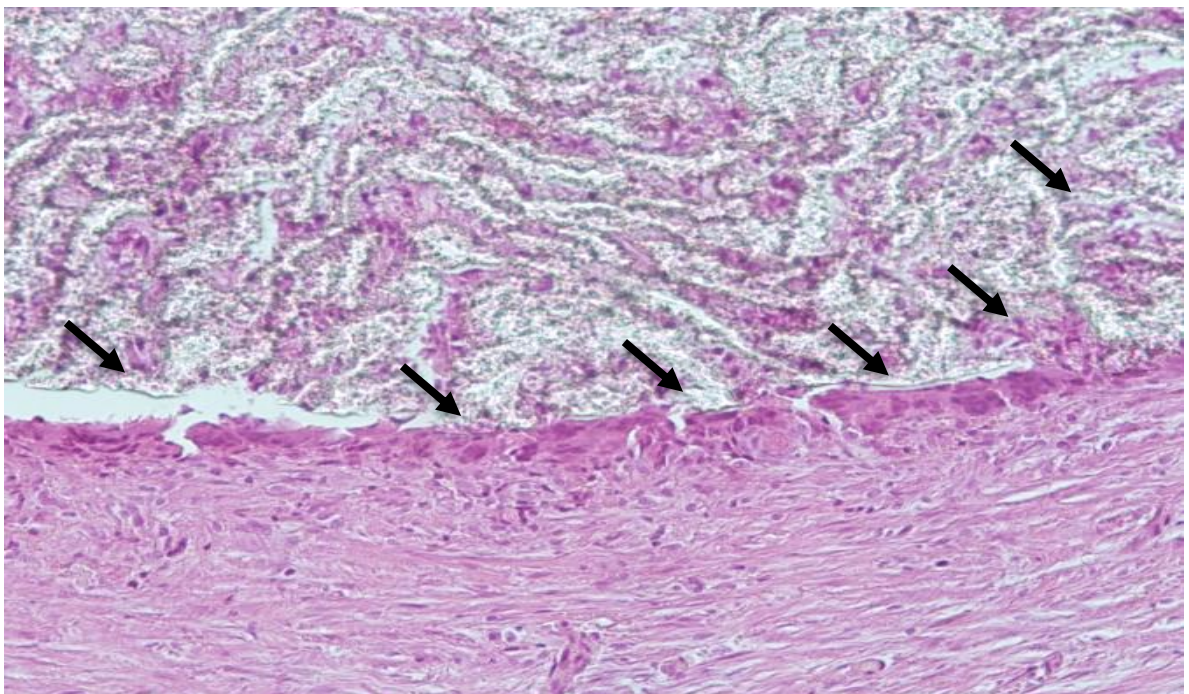


Рисунок 16 – Наружная сторона относительно импланта из ПТФЭ. Полиморфно-клеточная реакция (стрелки). Окраска гематоксилин и эозин, x200

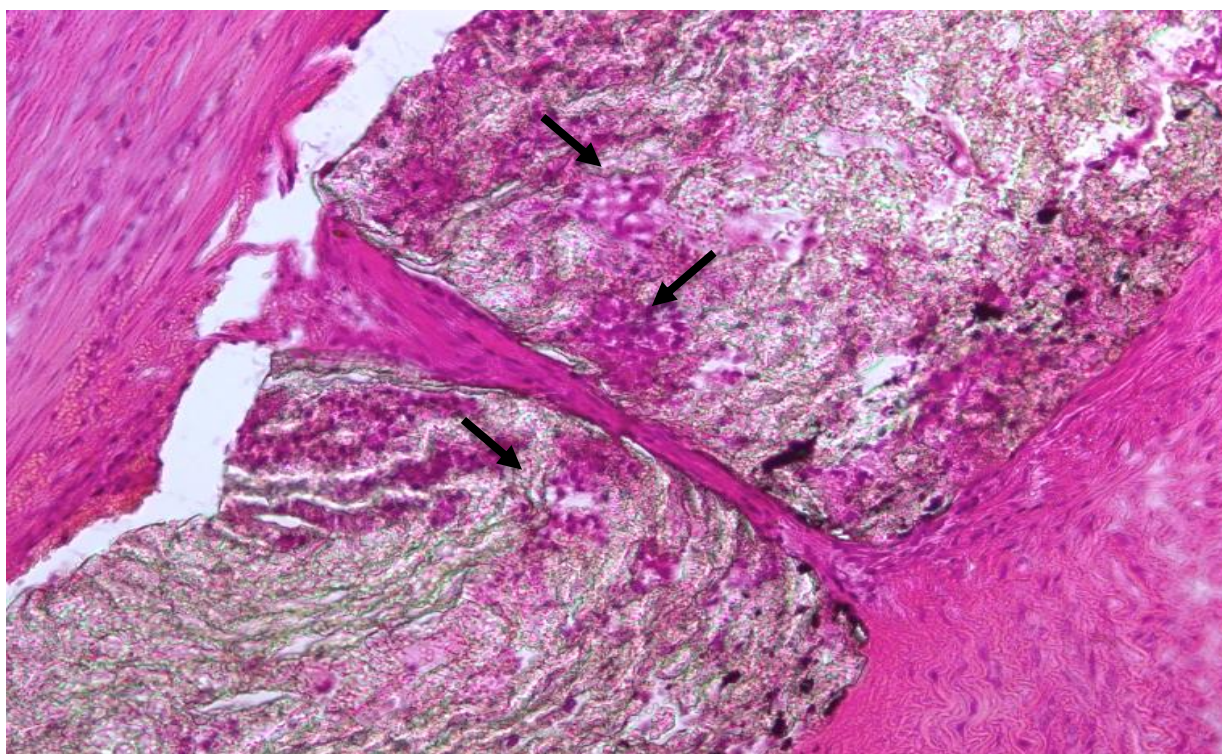


Рисунок 17 – Прорастание протеза из ПТФЭ соединительной тканью (стрелки).
Окраска гематоксилин и эозин, x200

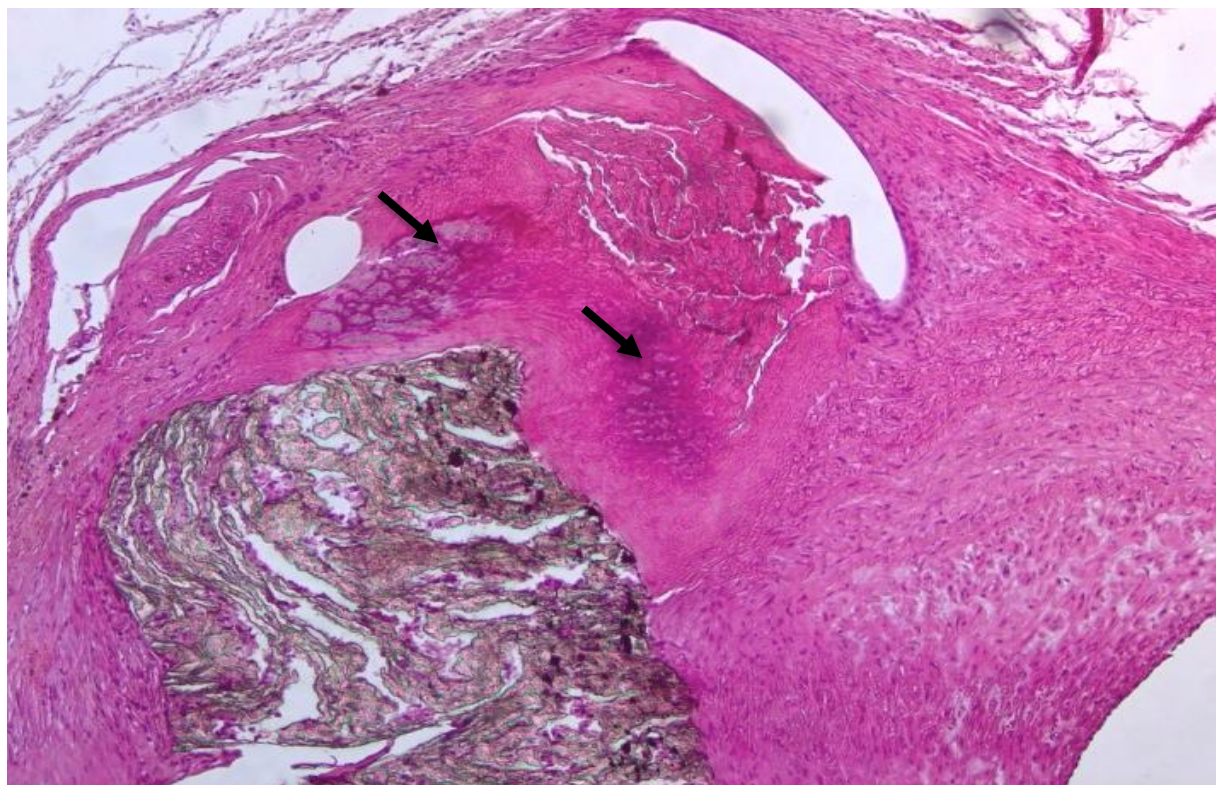


Рисунок 18 – Очаги дистрофической кальцификации по краю протеза (стрелки).
Окраска гематоксилин и эозин, x100

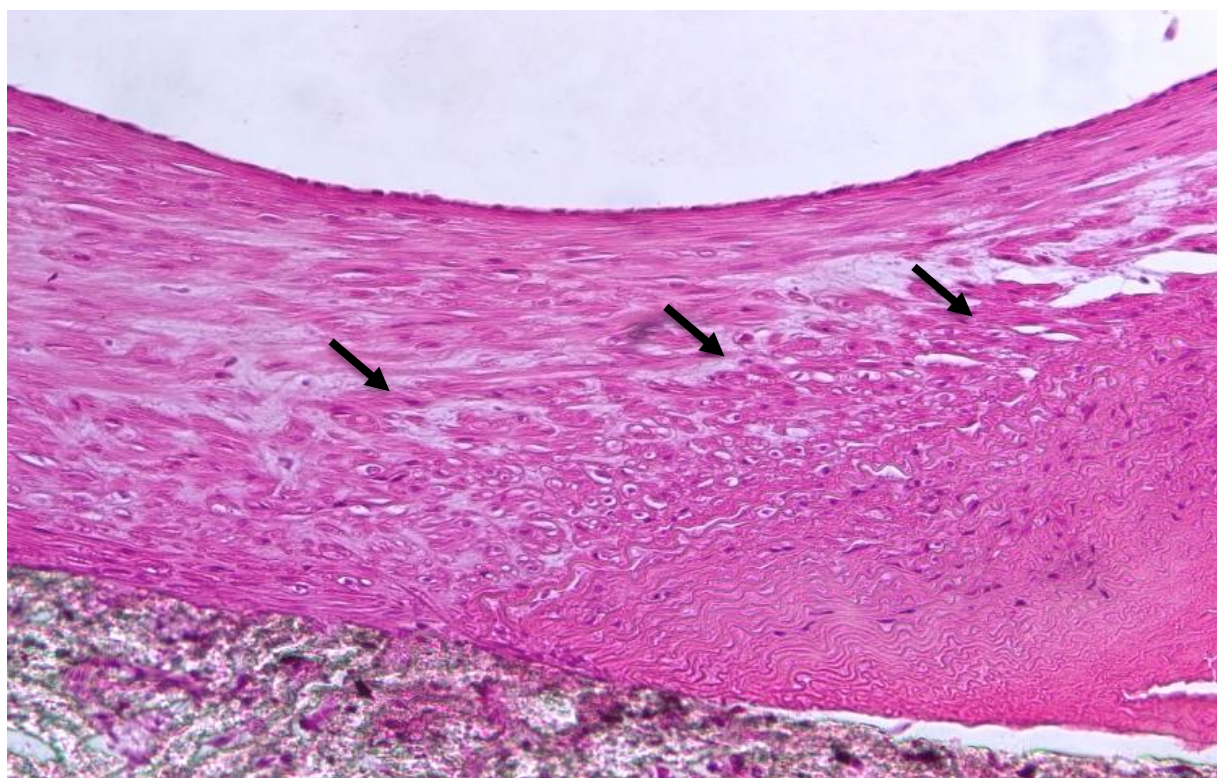


Рисунок 19 – Зона перехода протеза в сосуд. Гипертрофия средней оболочки (стрелки). Окраска гематоксилин и эозин, x200

При проведении морфометрического исследования толщины стенки артерии средняя толщина интактной стенки сосуда в группе ПТФЭ составила: внутренняя стенка $14,2 \pm 2,24$ мкм, средняя стенка $144,36 \pm 16,36$ мкм, наружная стенка $30,76 \pm 4,27$ мкм.

А при анализе в месте контакта сосуда с протезом ПТФЭ средняя толщина стенок сосуда составила: внутренняя стенка (интима) $234,24 \pm 24,27$ мкм, средняя стенка (медиа) $271,16 \pm 23,87$ мкм, наружная стенка (адвентиция) $60,32 \pm 7,77$ мкм.

При сравнении толщины стенки сосуда в месте контакта с протезом отмечается значительное утолщение всех слоев артерии (Таблица 4). Данный факт уже давно известен и приводит к развитию рестеноза зоны реконструкции. Данная проблема является ведущей в реконструктивной хирургии с использованием синтетических протезов. Поэтому крайне важен поиск вариантов снижения развития гиперплазии интимы и рестеноза зоны реконструкции.

Таблица 4 – Морфометрическое исследование стенки сосуда в группе ПТФЭ мкм

Средняя толщина оболочек стенки сосуда интактной зоны и в месте контакта сосуда с протезом в группе ПТФЭ мкм			
Стенка/группа	Интактная сторона	ПТФЭ	p
Внутренняя стенка (интима)	14,2 ± 2,24	234,24± 24,27	p <0,001*
Средняя стенка (медиа)	144,36 ± 16,36	271,16± 23,87	p <0,001*
Наружная стенка (адвентиция)	30,76 ± 4,27	60,32 ± 7,77	p <0,001*
Примечание – * статистически значимые различия (p<0,05)			

Потенциальный противовоспалительный эффект от применения раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) оценен в группе 2А (ПТФЭ + Гемоблок®).

Группа 2А (ПТФЭ + Гемоблок®)

Изучение гистологической картины стенки сосуда интактной зоны не выявило каких-либо не типичных изменений. Вновь образованная соединительнотканная стенка (со стороны просвета сосуда (над протезом) с большим количеством пучков коллагеновых волокон и тонкостенных сосудов на поверхности, которой сформированная эндотелиальная выстилка. Снаружи данной стенки видна эндотелиальная выстилка из крупных клеток с овальными ядрами. В ячейках протеза соединительная ткань с фибробластами и умеренной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией (Рисунок 20). Ткань протеза окутывается нежными каркасом из фиброзной ткани, с признаками выраженного продуктивного воспаления (Рисунок 21), со множеством полнокровных сосудов различного диаметра (Рисунок 22). В зоне перехода протеза в сосуд стенка сосуда имеет гипертрофированную внутреннюю, среднюю и хорошо выраженную наружную оболочку. В зоне контакта тканей с протезом отсутствуют признаки некроза и кальцинации.

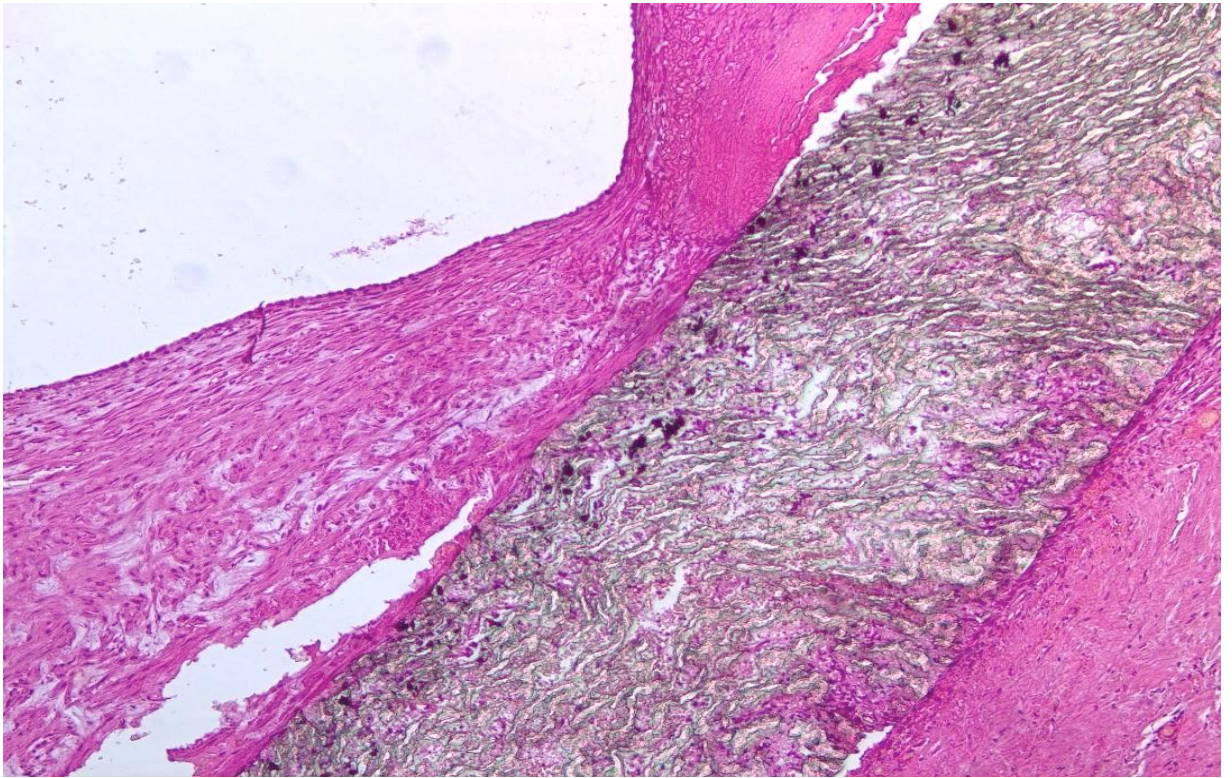


Рисунок 20 – Внутренняя стенка сосуда в зоне имплантации заплаты из ПТФЭ, с применением Гемоблока[®]. Окраска гематоксилином и эозином, x100

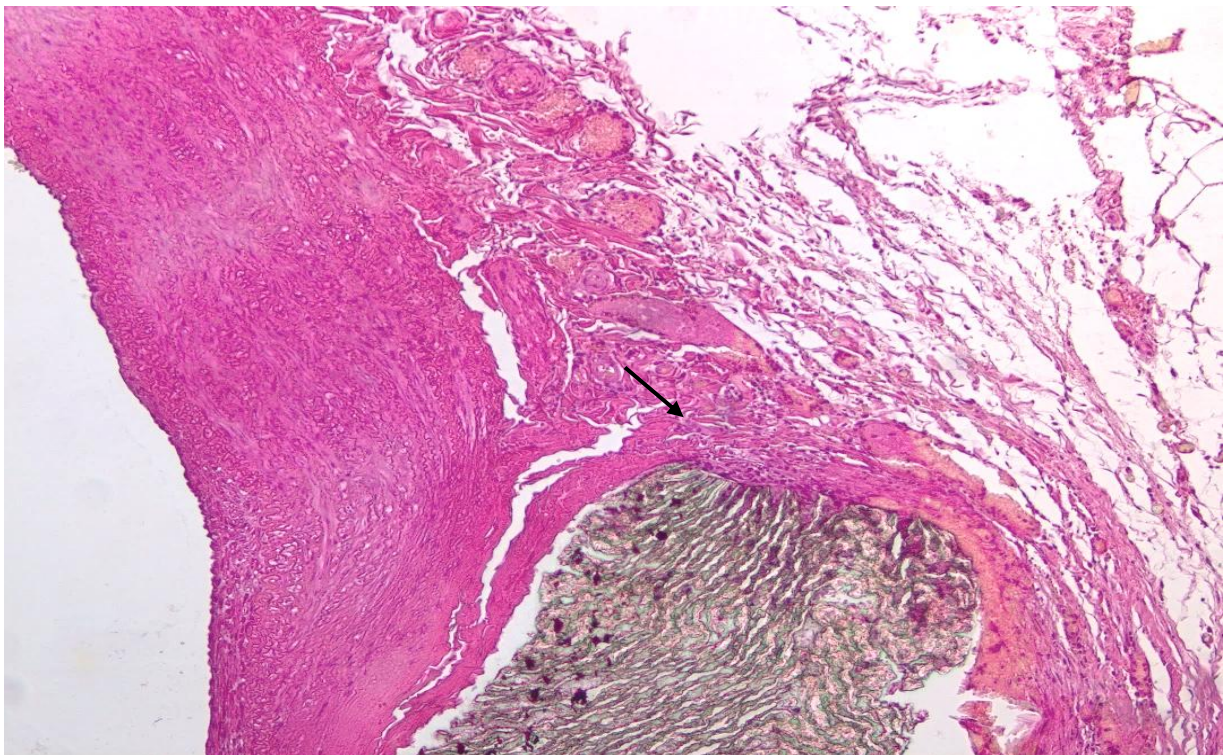


Рисунок 21 – Зона перехода протеза в сосуд с очагами продуктивного воспаления (стрелка). Окраска гематоксилин и эозин, x100

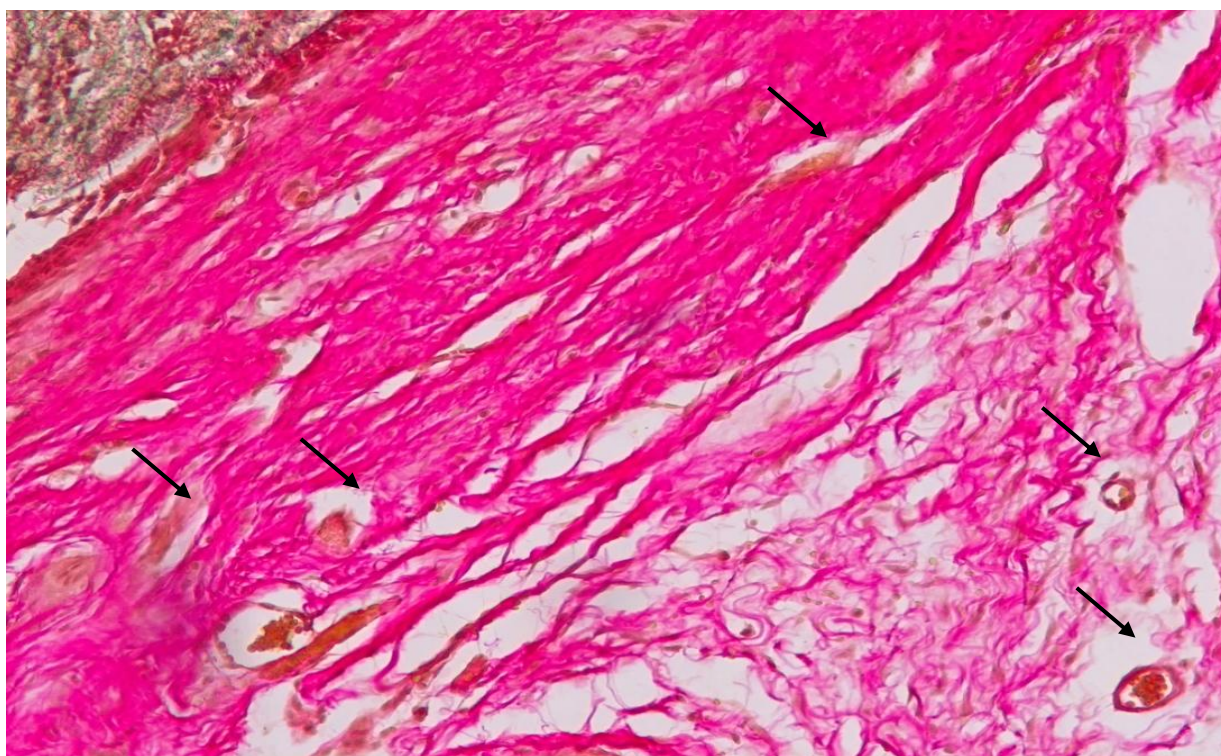


Рисунок 22 – Наружная сторона сосуда относительно импланта из ПТФЭ с применением Гемоблока®. Новообразованные сосуды (стрелки). Окраска по Ван Гизону, x200

При проведении морфометрического исследования толщины стенки артерии средняя толщина интактной стенки сосуда в группе, где в качестве заплаты использовался ПТФЭ, а для дополнительного гемостаза раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (ПТФЭ+Гемоблок®) составила: внутренняя стенка $14,68 \pm 2,4$ мкм, средняя стенка $180,06 \pm 19,4$ ($p < 0,01$) мкм, наружная стенка $28,92 \pm 3,31$ мкм (Таблица 5).

Проведенное морфометрическое исследование толщины стенки интактной зоны сосуда и области контакта с протезом, как и в предыдущей группе показало, что стенка сосуда в области контакта с протезом отвечает выраженной реакцией, связанной с разрастанием прежде всего соединительной ткани всех оболочек.

Средняя толщина стенок сосуда в месте контакта сосуда с протезом ПТФЭ в группе ПТФЭ+Гемоблок® составила: внутренняя стенка $216,28 \pm 11,46$ мкм, средняя стенка $245,62 \pm 25,03$ мкм, наружная стенка $48,34 \pm 4,59$ мкм (Таблица 5).

Сравнение толщины слоев стенки артерии в исследуемых группах показало,

что применение Гемоблока® уменьшает воспалительную реакцию и толщину всех оболочек (Таблица 5).

Таблица 5 – Морфометрическое исследование стенки сосуда

Средняя толщина оболочек стенки сосуда интактной зоны и в месте контакта сосуда с протезом ПТФЭ мкм				
Стенка/группа	Интактная сторона	Интактная сторона +ГМ	ПТФЭ	ПТФЭ+ГМ
Внутренняя стенка (интима)	14,2 ± 2,24	14,68 ± 2,4 (p = 0,73)	234,24± 24,27	216,28 ± 11,46* (p = 0,03)
Средняя стенка (медиа)	144,36 ± 16,36	180,06 ± 19,4* (p < 0,01)	271,16± 23,87	245,62 ± 25,03* (p = 0,02)
Наружная стенка (адвентиция)	30,76 ± 4,27	28,92 ± 3,31 (p = 0,48)	60,32 ± 7,77	48,34 ± 4,59* (p < 0,01)
Примечание – * статистически значимое различие относительно группы без Гемоблока® (p < 0,05), ** статистически не значимое различие относительно группы без Гемоблока® (p > 0,05)				

Гистопатологических изменений в тканях в зоне реконструкции при проведении операций без использования и с использованием гемостатического раствора Гемоблок® в группах с дакроном были получены следующие результаты.

Группа 1Б (Дакрон)

Со стороны просвета сосуда, над имплантом, наблюдается разрастание соединительной ткани, напоминающую гипертрофированную внутреннюю стенку сосуда - интиму (Рисунок 23). Наряду с рыхлой неоформленной соединительной тканью присутствуют пучки однонаправленных коллагеновых волокон с участками разволокнения. Эндотелий плоский, с участками гипертрофированных клеток. С наружной стороны относительно импланта наблюдается разрастание соединительной ткани преимущественно из пучков однонаправленных коллагеновых волокон и наличием новообразованных тонкостенных сосудистых элементов с умеренной полиморфно-клеточной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. Плотная соединительная ткань окружает имплант и проникает внутрь, окружая каждую нить дакронового импланта с наличием клеток пролиферативного воспаления и клеток инородных тел (Рисунок 24). В зоне края

установленного протеза наблюдается разрастание ткани с наличием нежных коллагеновых и эластических волокон, (Рисунок 25). Снаружи рыхлая соединительная ткань с большим количеством сосудов и лимфоцитов.

В зоне контакта протеза и сосудистой стенки толщина стенки увеличена в несколько раз. Интима гипертрофирована, с наличием тонкостенных сосудов. Эндотелий плоский, как и в интима сосуда интактной зоны. Медиа также гипертрофирована, с большим количеством эластических волокон и миоцитов. Адвентиция представлена плотной соединительной тканью, в которой видны сосуды микроциркуляторного русла и лимфоцитарная инфильтрация.

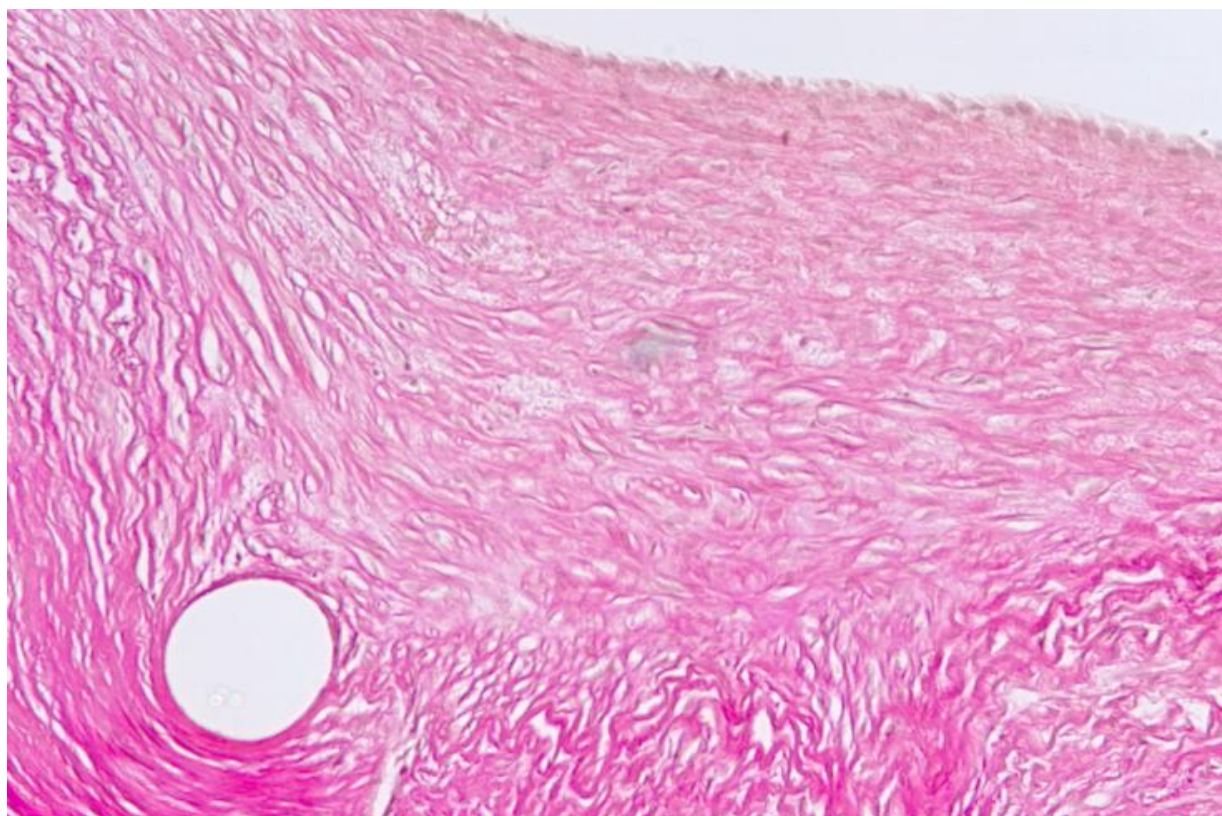


Рисунок 23 – Внутренняя стенка сосуда в зоне имплантации заплаты из дакрона.
Окраска по Ван Гизону, x200

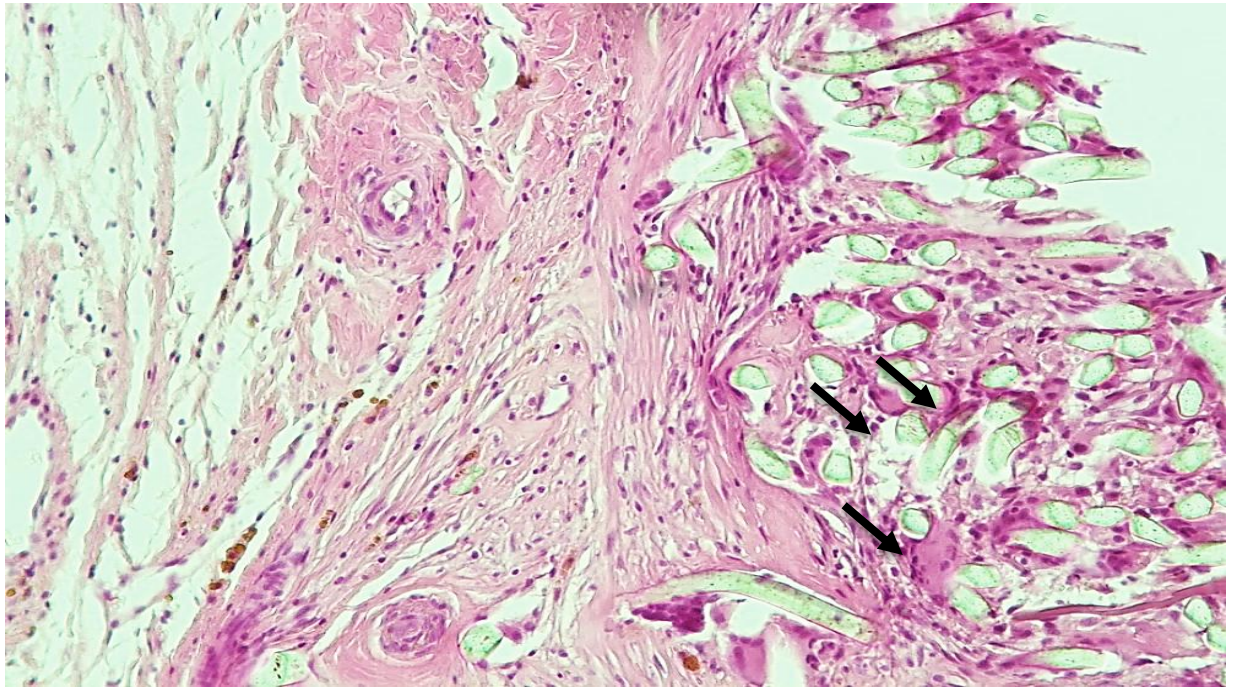


Рисунок 24 – Наружная сторона сосуда относительно импланта из дакрона. Гигантские клетки инородных тел (стрелки). Окраска гематоксилин и эозин, x100

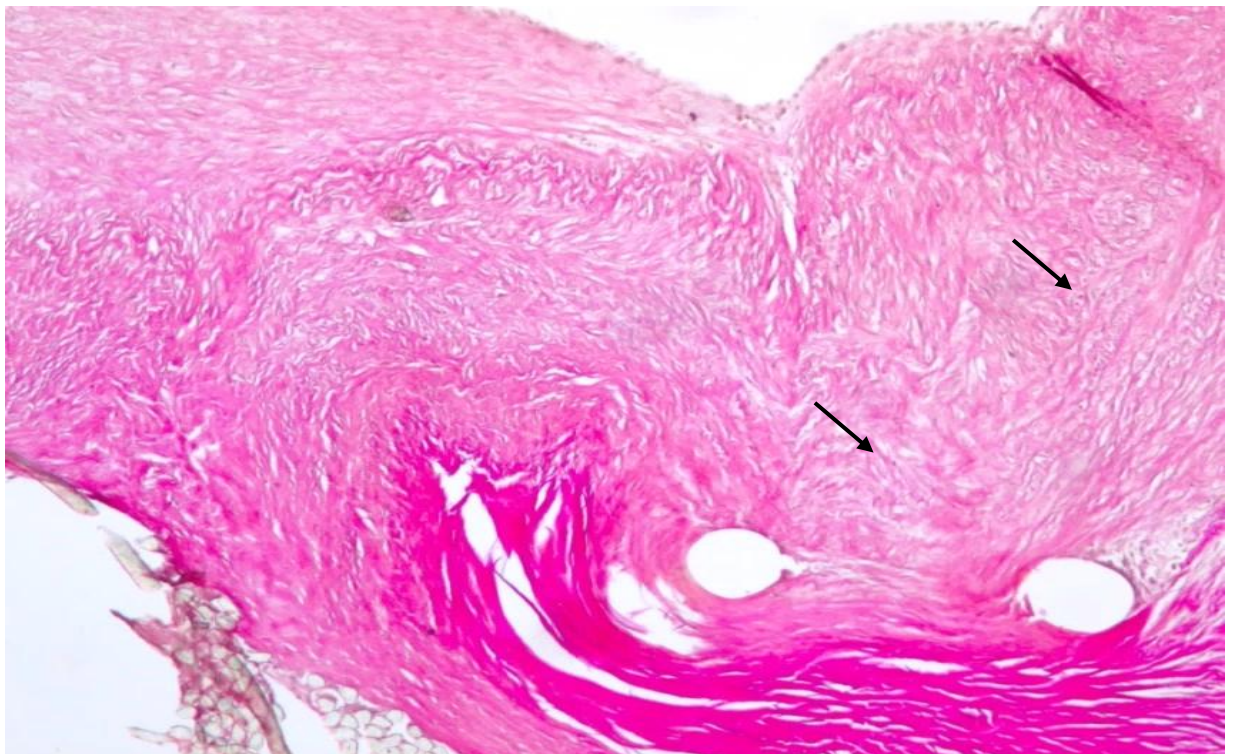


Рисунок 25 – Зона перехода протеза в сосуд. Появление нежной соединительной ткани в среднем слое сосуда (стрелки). Окраска по Ван Гизону, x 200

При проведении морфометрического исследования толщины стенки артерии средняя толщина интактной стенки сосуда в группе Дакрон составила: интима $16,1 \pm 3,28$ мкм, медиа $206,44 \pm 22,53$ мкм, адвентиция $40,98 \pm 5,2$ мкм.

А при анализе морфометрических данных в месте контакта сосуда с протезом средняя толщина стенок сосуда составила: внутренняя стенка (интима) $189,44 \pm 24,43$ мкм, средняя стенка (медиа) $241,22 \pm 18,38$ мкм, наружная стенка (адвентиция) $49,5 \pm 5,17$ мкм.

При сравнении толщины стенки сосуда в месте контакта с протезом отмечается утолщение всех слоев артерии, но статистически значимым являются изменения только в интимае (Таблица 6).

Таблица 6 – Морфометрическое исследование стенки сосуда в группе Дакрон, мкм

Средняя толщина оболочек стенки сосуда интактной зоны и в месте контакта сосуда с протезом в группе Дакрон, мкм			
Стенка сосуда/группа	Интактная сторона	Дакрон	p
Внутренняя стенка (интима)	$16,1 \pm 3,28$	$189,44 \pm 24,43$	$p < 0,001^*$
Средняя стенка (медиа)	$206,44 \pm 22,53$	$241,22 \pm 18,38$	$p > 0,05$
Наружная стенка (адвентиция)	$40,98 \pm 5,2$	$49,5 \pm 5,17$	$p > 0,05$
Примечание – * статистически значимое различие ($p < 0,05$)			

Данный факт подтверждает высокий риск развития рестеноза зоны реконструкции при использовании синтетических заплат и сопоставимы с изменениями, выявленными при использовании заплат из политетрафторэтилена.

Группа 2Б (Дакрон + Гемоблок®)

Результаты гистологического исследования в группе с синтетической заплатой из Дакрона и использованием раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) показали, что в зоне протезирования, со стороны просвета сосуда сформирована внутренняя стенка, такая же, как и во всех других опытных группах (Рисунок 26), с полностью сформированной эндотелиальной выстилкой.

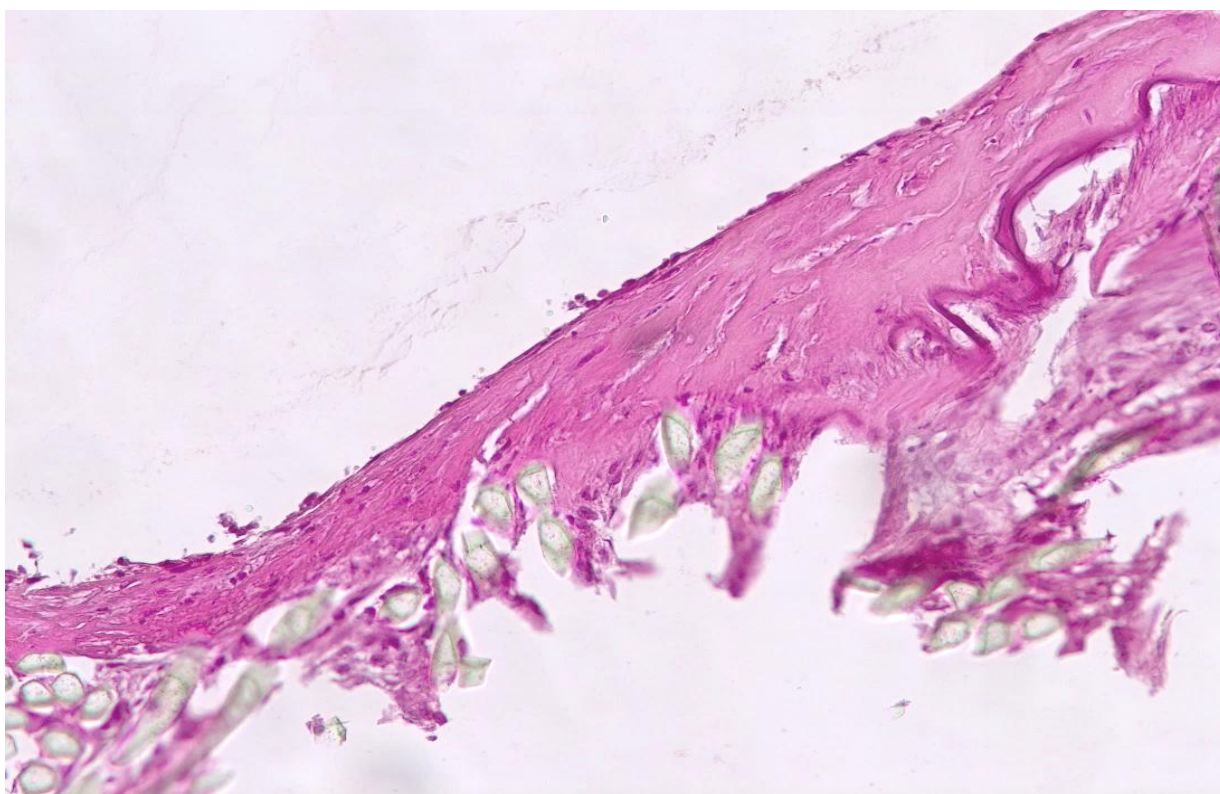


Рисунок 26 – Внутренняя стенка сосуда в зоне имплантации заплаты из дакрона, обработанной Гемоблоком®. Окраска гематоксилином и эозином, x200

С наружной стороны протез окружен плотной соединительной тканью, с большим количеством преимущественно расширенных и местами полнокровных, тонкостенных сосудов. Внутри протеза наблюдается разрастание плотной соединительной ткани с выраженной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией (Рисунок 27). В зоне контакта сосудистой стенки и протеза отмечается выраженный гиперплазированный субэндотелиальный слой, состоящий из рыхлой соединительной ткани (Рисунок 28).

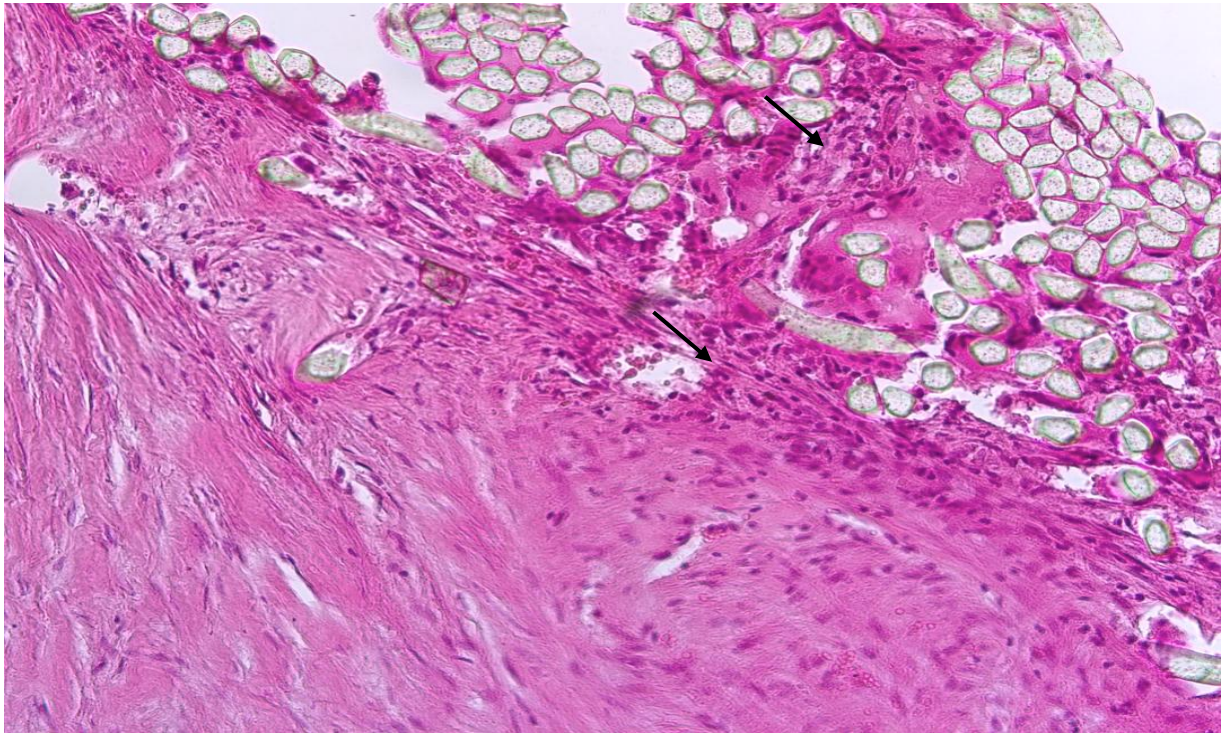


Рисунок 27 – Наружная сторона сосуда относительно импланта из дакрона, пропитанного Гемоблоком. Лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация (стрелки). Окраска гематоксилин и эозин, x200

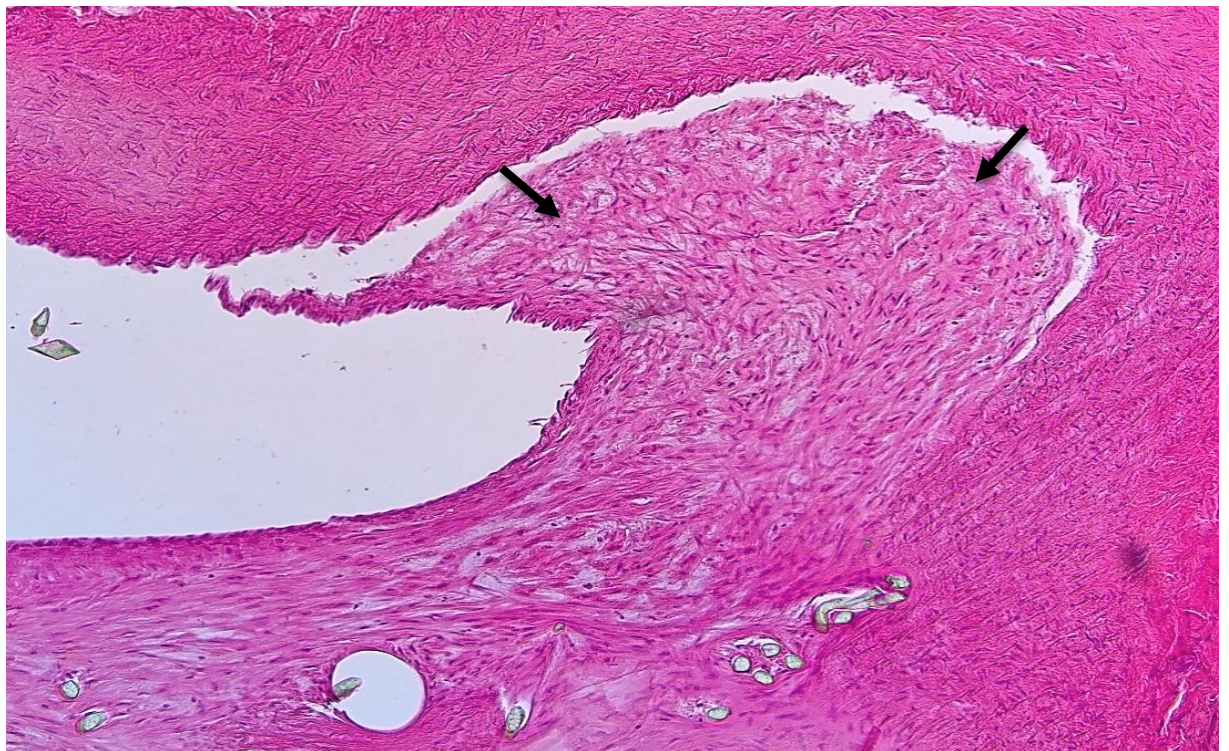


Рисунок 28 – Зона перехода протеза в сосуд. Гиперплазированный субэндотелиальный слой (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, x200

Внутренняя эластическая мембрана не сформирована. Средняя оболочка гипертрофирована и имеет тоже строение, как и в предыдущих случаях. Снаружи адвентиция с пучками коллагеновых волокон, сосудами, нервными элементами и умеренно выраженной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. В некоторых случаях в зоне контакта с дакроном видны небольшие участки некроза.

Средняя толщина интактной стенки сосуда в группе где в качестве заплаты использовался Дакрон, а для дополнительного гемостаза применялся раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты составила: внутренняя стенка $17,64 \pm 1,56$ мкм ($p=0,16$), средняя стенка $211,64 \pm 16,97$ мкм ($p=0,53$), наружная стенка $32,02 \pm 3,82$ мкм ($p<0,01$) (p – различие относительно группы без Гемоблока®).

Средняя толщина стенок сосуда в месте контакта сосуда с протезом Дакрон а в качестве дополнительного гемостаза применялся раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты составила: внутренняя стенка $178,28 \pm 20,92$ ($p=0,24$) мкм, средняя стенка $228,32 \pm 22,36$ ($p=0,14$) мкм, наружная стенка $38,22 \pm 5,65$ ($p<0,01$) мкм (p – различие относительно группы без Гемоблока®).

Сравнительный анализ морфометрических измерений различных слоев стенки артерии представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Морфометрическое исследование стенки сосуда

Средняя толщина стенок сосуда в месте контакта сосуда с протезом Дакрон, мкм				
Стенка сосуда/группа	Интактная	Интактная+ГМ	Дакрон	Дакрон+ГМ
Внутренняя стенка (интима)	$16,1 \pm 3,28$	$17,64 \pm 1,56^{**}$ ($p = 0,16$)	$189,44 \pm 24,43$	$178,28 \pm 20,92^{**}$ ($p = 0,24$)
Средняя стенка (медиа)	$206,44 \pm 22,53$	$211,64 \pm 16,97^{**}$ ($p = 0,53$)	$241,22 \pm 18,38$	$228,32 \pm 22,36^{**}$ ($p = 0,14$)
Наружная стенка (адвентиция)	$40,98 \pm 5,2$	$32,02 \pm 3,82^*$ ($p<0,01$)	$49,5 \pm 5,17$	$38,22 \pm 5,65^*$ ($p<0,01$)
Примечание – * статистически значимое различие относительно группы без Гемоблока® $p < 0,05$, ** статистически не значимое различие относительно группы без Гемоблока® $p > 0,05$				

Морфометрическое исследование стенки сосуда в разных зонах показало, что

в зоне контакта с протезом все слои оболочки увеличиваются в несколько раз при применении синтетического материала (Таблица 7), а применение Гемоблока[®] уменьшает толщину стенки сосуда в области контакта с дакроном. Но статистически значимые изменения наблюдаются только в адвентиции.

Полученные в проведенном нами исследовании данные о характере изменений в сосудистой стенке на морфологическом уровне подтверждают эффективность использования гемостатического препарата Гемоблок[®], преимущество его применения имеет не только клиническое подтверждение, но и гистологическое.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всем мире актуальность гемостаза при хирургических вмешательствах является бесспорной, играя особое значение в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с высокими рисками кровотечений, о чем говорят ряд исследований [49, 102, 114, 133, 135, 147].

Быстрое достижение гемостаза способствует уменьшению времени операции, улучшает её результаты, снижает риск осложнений и значительно сокращает пребывание пациента в стационаре [186]. Однако не существует метода борьбы с кровотечением, который был бы эффективен во всех клинических ситуациях и не имел недостатков. Например, чрезмерная электрокоагуляция может вызывать ожоги тканей, переливание компонентов крови может быть связано с инфекционными и иммунными осложнениями, а локальные гемостатические средства, могут вызывать различные побочные эффекты [71, 160].

Гемостатические материалы в состав которых входит альбумин способствуют развитию эмболии с последующим поражением миокарда и ишемии конечностей различной степени тяжести [52, 199]. Препараты, в состав которых входят компоненты животного происхождения могут стать причиной анафилактических реакций [109]. Seyednejad H. et al. в своем исследовании отмечают нежелательные аллергические реакции при использовании препаратов на основе коллагена, а так же образование спаечного процесса [104].

Учитывая большое разнообразие локальных гемостатических средств, отличающихся по химическим, физическим свойствам, показаниям к их использованию, встает трудность выбора наиболее эффективного средства. Существует значительный объем литературных данных и исследований по использованию различных местных гемостатических препаратов [44, 84, 112, 123]. Это затрудняет получение рекомендаций, что представленные данные, позволят принять более обоснованное решение. Наблюдается увеличение интереса к местным гемостатическим средствам, что связано с ростом развития минимально

инвазивной хирургии, где гемостаз имеет важное значение.

Среди большого разнообразия используемых локальных гемостатических средств в сосудистой хирургии отмечается мало упоминаний препарата на основе серебряной соли полиакриловой кислоты с наночастицами серебра, что вызывает интерес к изучению данного препарата. Механизм действия основан на взаимодействии с альбуминами крови с образования сгустка. В начале действия препарата образуется полиакриловая матричная структура, содержащая молекулы альбумина в ячейках полиакриловой матрицы. Возникает первичная устойчивая пленка. На следующем этапе ионы серебра восстанавливаются молекулами альбумина, образуя устойчивый комплекс: полиакрилат-анионы образуют прочную связь с положительно заряженными молекулами белка [55, 84]. Такая структура упаковывается в несколько микро-слоев, создавая прочную полиметакрилатную пленку на поверхности раны. При этом восстановленное металлическое серебро в комплексе с белками является мощным бактерицидным фактором, препятствуя развитию раневой инфекции. Компоненты данного препарата не оказывают раздражающего, токсического, резорбтивного или аллергенного действия, не оказывают побочного действия на ткани. Устойчивый местный гемостаз достигается за 1-2 минуты. Увеличение числа гнойных осложнений в послеоперационном периоде у больных после плановых хирургических вмешательств, снижение эффективности традиционно используемых антибактериальных препаратов свидетельствуют о нерешенности многих ключевых вопросов бактериальных инфекций [113].

Одним из наиболее часто встречающимся кровотечением является кровотечение диффузного характера в связи с чем актуальна разработка универсальных средств, применяемых во время операции, обладающих как кровоостанавливающими, так и антибактериальными свойствами.

В проведенном исследовании была проанализирована эффективность различных способов достижения гемостаза с использованием локального гемостатического средства раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) и проведено сравнение полученных результатов с

традиционным мануальным гемостазом сухой марлевой салфеткой.

При оценке объема кровопотери были получены следующие результаты, которые показали, что в группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из ПТФЭ, а для гемостаза использовалась мануальная компрессия (группа ПТФЭ) объем кровопотери составил $20,12 \pm 8,20$ мл; а в группе с использованием ПТФЭ, мануальной компрессией и препаратом Гемоблок® в качестве локального гемостатического препарата (группа ПТФЭ+Гемоблок®) объем кровопотери соответствовал значению $14,20 \pm 2,31$ мл. Статистические различия были достоверны ($p=0,03$). Что говорит о большей пористости протеза из ПТФЭ и выше риска развития геморрагических осложнений.

В группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из дакрона, а для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия (группа Дакрон) средний объем кровопотери составил $15,69 \pm 5,58$ мл, а в группе, в которой в качестве гемостаза использовалась мануальная компрессия и аппликация гемостатическим средством Гемоблок® (группа Дакрон+Гемоблок®) объем кровопотери составил $14,60 \pm 4,62$ мл. Разница была статистически не значима ($p=0,24$), но тенденция на уменьшение объема кровопотери очевидна и может быть достоверной при нивелировании тех ограничений, которые имело данное исследование (например, эксперимент на мелких животных, малая выборка).

При анализе времени наступления гемостаза доказано, что в группе с использованием в качестве аллопластики заплаты из ПТФЭ и мануальной компрессией гемостаз наступал в среднем через $285,0 \pm 17,24$ сек, в группе с ПТФЭ и использованием Гемоблока® – через $259,2 \pm 16,24$ сек. ($p<0,001$). Эти результаты полностью коррелируют с меньшим объемом кровопотери, который был в данной группе.

Анализе времени наступления гемостаза в группе с использованием в качестве аллопластики дакрона и мануальной компрессией (группа Дакрон) средняя скорость наступления гемостаза составила $265,8 \pm 15,83$ сек., а в группе с дополнительным использованием гемостатического средства Гемоблок® (группа Дакрон+Гемоблок®) – $240,6 \pm 18,96$ сек. ($p<0,001$). Как видно из полученных

результатов, разница статистически достоверная несмотря на то, что объем кровопотери не достиг достоверной разницы, но имел тенденцию к снижению в группе Дакрон+Гемоблок®.

Анализ полученных данных по времени наступления гемостаза и объему кровопотери позволяет сделать вывод, что применение локального гемостатического средства раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) позволило достичь более эффективных результатов при выполнении реконструктивных вмешательств на магистральных артериях с использованием синтетических заплат.

Анализ данных показал, что ни в одном из случаев наблюдения в опытных группах использование препарата Гемоблок® не вызывало явлений гиперпролиферации или воспаления в тканях, не способствовало формированию рубцовых деформаций и спаек в области операционного вмешательства. Также не было выявлено геморрагических осложнений.

Представленные данные в нашей работе свидетельствуют о том, что при выполнении оперативного вмешательства в группах с использованием локального гемостатического средства раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) выявлены наиболее эффективные результаты, как по времени наступления гемостаза, так и по объему кровопотери, что ожидаемо, так как данные показатели всегда имеют прямую корреляционную связь. То есть чем дольше осуществляется гемостаз, тем больше объем кровопотери и наоборот.

В ходе проведенного эксперимента было доказано, что использование локального гемостатического средства раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты при диффузных кровотечениях эффективно и не вызывает отрицательных изменений в ране. Основным преимуществом является достижение быстрого гемостатического эффекта и уменьшения объема кровопотери на этапе гемостаза в области сосудистого шва, что в очередь приводит к снижению времени оперативного вмешательства, а также к снижению количества послеоперационных геморрагических осложнений.

Также дополнительным преимуществом данного средства является его

антисептическое действие, за счет наличия в составе наночастиц серебра, обеспечивающих возможный бактерицидный эффект, что снижает риск инфекционных осложнений.

Немало важным было гистологическое исследование зоны реконструкции в отдаленном послеоперационном периоде. Анализ показал, что во всех группах имело место воспаление разной степени интенсивности, которое способствует развитию рестеноза зоны реконструкции.

Так при сравнении средней толщины стенок сосуда в месте контакта с протезом из дакрона, утолщение адвентиции, как маркера перифокального воспаления в зоне синтетической заплатки была статистически значимо менее выражена ($p < 0,05$) при использовании Гемоблока[®], при этом показатели толщины интимы и медики не имели статистически значимых различий.

При использовании протеза из ПТФЭ средняя толщина внутренней, средней и наружной стенок в группе с Гемоблоком[®] была меньше, чем в группе без его использования, и имела статистически значимые различия ($p < 0,05$). При этом на интактной стороне контакта сосуда с ПТФЭ и Гемоблоком[®] толщина средней стенки была значимо выше, чем в аналогичном случае без использования Гемоблока[®].

Морфологические изменения во всех группах исследования имеют схожую картину, за исключением наличия кальцинатов в зоне контакта стенки сосуда и импланта в группе с использованием ПТФЭ. Характер гистопатологических изменений подтверждает наличие продуктивного воспаления вокруг инородного тела во всех группах исследования, однако в группах с использованием Гемоблока[®], воспаление является менее выраженным, о чем так же свидетельствует меньшая толщина различных слоев сосудистой стенки в местах контакта с имплантом.

Полученные в проведенном нами исследовании данные о характере изменений в сосудистой стенке на морфологическом уровне подтверждают эффективность использования гемостатического препарата Гемоблок[®], преимущество его применения имеет не только клиническое подтверждение, но и

гистологическое.

Результаты нашего исследования коррелируют с данными, полученными Андреевым А.И. и соавт. в анализе клинической оценки эффективности в достижении гемостаза в активно кровоточащих тканях брюшной полости под влиянием гемостатического препарата Гемоблок® при полостных и лапароскопических операциях. В работу вошло 26 пациентов с острой хирургической патологией, во всех случаях с целью гемостаза использовался препарат Гемоблок®, в зависимости от метода доставки гемостатического средства Гемоблок® на кровоточащую поверхность все наблюдаемые пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 11 пациентов, которым была выполнена холецистэктомия по поводу острого калькулёзного холецистита эндовидеолапароскопическим методом. Гемоблок® наносили на кровоточащую поверхность ложа удалённого жёлчного пузыря посредством обильно смоченной (25 мл препарата) малой марлевой салфетки. Последнюю доставляли к раневой поверхности через 5-миллиметровый лапаропорт. Группа 2 – 15 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, оперированных открытым методом через лапаротомный доступ. Гемоблок® наносили на открытую раневую поверхность обильно смоченной марлевой салфеткой.

Были получены следующие результаты: в 23 (88,5%) случаях из 26 был получен стойкий гемостатический эффект. Среднее время гемостаза составило $2,09 \pm 0,20$ мин и $2,53 \pm 0,15$ мин в первой и второй группах пациентов соответственно. В первой группе пациентов гемостаз наступил за 1-3-й минуте у 10 (90,9%) из 11 больных. При этом вторичных кровотечений и нагноений у них не было зафиксировано. У 1 (9,1%) пациента первой группы возник рецидив кровотечения из ложа удалённого жёлчного пузыря, потребовавший повторного хирургического вмешательства. У 2 (13,3%) пациентов второй группы возник рецидив кровотечения, потребовавший дополнительного повторного использования препарата с экспозицией 4 мин. Результаты исследования подтверждают, что использование препарата Гемоблок® при диффузных кровотечениях, реализуют быстрый гемостатический эффект, и его применение

ассоциировано с низким числом осложнений в послеоперационном периоде [22].

Полученные данные, в проделанной нами работе, также сопоставимы с результатами исследования Калинина Р.Е. и соавт., по изучению применения местного гемостатического препарата для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора (ЭКС). Результаты исследования демонстрируют, что использование гемостатического препарата Гемоблок® было более эффективным и вызывало меньше осложнений при установке ЭКС. В группе А гематом ложа и имбибиции мягких тканей не наблюдалось. В группе Б в 6,3% выявлена гематома ложа ЭКС, потребовавшая дренирования в перевязочной и увеличившая срок госпитализации после операции до 7 суток. В 56,3% случаев в группе В наблюдалась имбибиция мягких тканей кровью. Проведение имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии без применения гемостатического препарата повышало риск развития имбибиции мягких тканей кровью в 2,3 раза. Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) снижает риск развития гематом и имбибиции мягких тканей кровью в области ложа электрокардиостимулятора, не приводит к развитию инфекционных осложнений и аллергических реакций [26].

Кроме того, использование препарата Гемоблок® изучалось у пациентов с большими вентральными послеоперационными грыжами. В работе Деговцова Е.Н. и соавт. Было продемонстрировано, что использование препарата Гемоблок® позволяет уменьшить длительность дренирования послеоперационной раны, сократить период воспалительно-экссудативных процессов в послеоперационной ране, уменьшить количество пункционных вмешательств в области послеоперационной раны, выраженность болевого синдрома и потребность в анальгетиках за счет сокращения длительности стояния дренажей и числа пункционных вмешательств и уменьшить длительность стационарного лечения ввиду более быстрой реабилитации пациентов. Полученные выводы также пересекаются с итогами проведенного нами исследования [7].

В работе Колесова С.В. и соавт. оценивали объем периоперационной потери крови у пациентов с применением препарата неполной серебрянной соли

полиакриловой кислоты и без него у пациентов с декомпрессионно-стабилизирующими вмешательствами на поясничном отделе позвоночника. Было отмечено статистически значимое уменьшение объема кровопотери как во время операции, так и в послеоперационном периоде в случаях использования препарата Гемоблок® [37]. Зайцев О.В. и соавт. в проспективное исследование в которое включены 211 пациентов, где с целью гемостаза и профилактики кровотечения области рассеченного большого дуоденального сосочка использовали локальный гемостатический препарат Гемоблок® доказали, что местное применение раннего кровотечения после эндоскопической папиллосфинктеротомии, позволяет достичь достоверно более быстрого наступления гемостаза [38]. Результаты данных исследований согласуются с результатами, полученным в ходе нашей диссертационной работы, в которой использование препарата Гемоблок® способствовало снижению объема кровопотери и достижению более быстрого гемостатического эффекта.

Антисептический эффект применения гемостатического препарата Гемоблок® подтверждается исследованием, проведенным Кузнецовой М.В., и соавт., в котором отмечается, что исследуемый препарат подавлял рост бактерий, снижал биомассу биопленки и жизнеспособность входящих в нее микробных клеток в суспензии и на поверхности монофиламентных макропористых полиэстеровых сетчатых имплантатов [5]. Также в работе Ильиной И.Ю. и соавт. с участием 47 женщин репродуктивного возраста с CIN II, которым выполняли радиоволновую эксцизию, получили положительные результаты: дополнительная обработка гемостатическим препаратом с антимикробным действием в момент выполнения эксцизии способствовало уменьшению среднего количества лейкоцитов.

Учитывая положительные результаты при использовании локального гемостатического средства раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) в практике различных хирургических специальностей, а также результаты проведенного нами эксперимента возможно полагать о положительном действии и перспективах применения в сосудистой хирургии.

Дальнейшие исследования в клинической практике должно дать новые данные, особенно в отношении антисептического эффекта данного гемостатического средства и как следствие снижении частоты развития гнойно-септических осложнений.

Доказанные противовоспалительный и антипролиферативный эффекты неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) могут найти отражение в снижении частоты рестеноза зоны реконструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровотечение вследствие хирургического вмешательства является серьезным осложнением, способным привести к летальному исходу. По данным мировой литературы, кровотечения, возникшие в послеоперационном периоде, значительно увеличивают летальность и ухудшают течение послеоперационного периода у хирургических больных [85, 126].

Эффективное лечение в первый час возникновения кровотечения является ключом к минимизации опасных осложнений массивного кровотечения [136, 200]. Неконтролируемое интраоперационное кровотечение может вызвать широкий спектр осложнений как для пациента, так и для хирурга, которые могут привести к неблагоприятным исходам, включая длительное время операции и послеоперационную госпитализацию, ухудшение заживления ран, повышенный риск инфицирования и возникновение шока [67, 116].

Кроме того, многие сложные хирургические вмешательства, такие как сердечно-сосудистые, спинальные, ортопедические, и операции на паренхиматозных органах, имеют высокий риск развития кровотечений, и часто проходят в условиях системной гепаринизации, что требует активного гемостатического вмешательства [1, 138].

Во время оперативного вмешательства важно достичь быстрого и эффективного гемостаза, чтобы сохранить визуализацию хирургического поля, поддерживать показатели гемодинамики пациента и сократить время анестезии, а также избежать возникновения дополнительных трудностей в виде переливания компонентов крови [8, 53, 64, 152].

Обычные методы достижения гемостаза в хирургических условиях включают в себя различные механические методы, такие как наложение швов, лигатур, сосудистых зажимов, и термические методы, например, электрокоагуляция.

Для дополнительной помощи в достижении гемостаза в сочетании с

основными методами также используются локальные гемостатические агенты. Они действуют точечно и могут быть использованы, когда физические и системные методы остановки кровотечения недостаточно эффективны [1, 11].

В последнее время был разработан широкий спектр хирургических гемостатических средств для применения в сосудистой хирургии [138, 171]. Эти средства широко различаются по своему механизму действия, составу, способу применения, адгезии к влажной или сухой ткани, иммуногенности и стоимости. Выбор наиболее оптимального по своим характеристикам и эффективности гемостатического препарата среди широко представленных средств является важным аспектом в достижении высоких результатов в хирургической практике.

Вышесказанное обосновывает необходимость дальнейших исследований в области применения локальных гемостатических препаратов.

С учетом вышеизложенного были разработаны цель, задачи и дизайн настоящего экспериментального исследования.

Диссертационная работа выполнена в рамках научного плана ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и была одобрена Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (протокол № 87 от 07.11.2023), и организована как открытое исследование в параллельных группах лабораторных животных.

Экспериментальный характер исследования был необходим в связи с отсутствием в литературе данных о возможности эффективного использования раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) при реконструктивных операциях на магистральных артериях, а также с целью последующего забора материала в зоне реконструкции и сравнения гистологических изменений в зоне операции при его использовании.

С целью проведения эксперимента были отобраны беспородные кошки без внешних признаков заболеваний, одинаковой половой принадлежности и массой от 3 до 5 кг. В эксперимент включено 80 животных, которые путем слепой рандомизации были разделены на 4 равные группы: 2 опытные группы и 2 группы контроля. В виварии под наркозом у лабораторных животных проводилось

оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона, представляющего собой тканый вязаный протез из полиэфирного волокна (n=40) и заплаты из политетрафторэтилена (ПТФЭ) (n=40). 1А группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из ПТФЭ, для достижения гемостаза использовались мануальная компрессия марлевым тампоном пропитанным препаратом Гемоблок®; 1Б группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из дакрона, для достижения гемостаза использовались мануальная компрессия марлевым тампоном пропитанным препаратом Гемоблок®; 2А группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из ПТФЭ, для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия сухим марлевым тампоном; 2Б группа (n=20) – аллопластика с использованием заплаты из дакрона, для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия сухим марлевым тампоном.

Методика оперативного вмешательства заключалась в следующем: забрюшинное пространство визуализировалось чрезбрюшинным доступом и выделялся магистральный сосудистый пучок забрюшинного пространства (нижняя полая вена и аорта). Брюшной участок аорты выделялся от уровня отхождения почечных артерий до бифуркации аорты. В зависимости от анатомии использовался участок аорты выше или ниже места отхождения нижней брыжеечной артерии. На поясничные аортальные ветви накладывались временные микрозажимы типа «бульдог» или лигатуры. Аорта пережималась.

В процессе оперативного вмешательства в качестве профилактики тромботических осложнений животным вводился раствор гепарина натрия в дозе 220 МЕ/кг. Выполнялась продольная аортотомия. Внутренний просвет сосуда промывался 0,9% раствором NaCl для вымывания остатков крови и избегания свертывания ее в просвете аорты за время манипуляции. Выкраивалась заплата размером 5–10 мм в длину и 2–3 мм в ширину овальной формы. Далее выполнялась аллопластика брюшного отдела аорты синтетической заплатой с ПТФЭ (группы 1А, 2А) и дакрон нитью Prolene 7/0 (группы 1Б, 2Б). После завершения аллопластики снимались зажимы, возобновлялся кровоток, проводился гемостаз.

После достижения гемостаза проводился послойный шов раны, асептическая повязка, попона на брюшную стенку. Вывод животных из эксперимента производился через 2 месяца путем внутрисердечного введения 5 мл магния сульфата.

Далее проводилось исследование кровопотери и времени кровотечения. Подсчет времени проводился электронным секундомером. Взвешивание выполнялось на одинаковых поверенных весах с погрешностью в 0,01 г. После окончательного гемостаза рана ушивалась послойно: задний и передний листки париетальной брюшины, брюшной апоневроз, кожа.

Наблюдение за животными продолжали в течение 60 дней с последующим выведением животных из эксперимента и изъятием зоны реконструкции для гистологического исследования.

В проведенном исследовании была проанализирована эффективность различных способов достижения гемостаза с использованием раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) и проведено сравнение полученных результатов.

При оценке объема кровопотери были получены следующие результаты: в группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из дакрона, а для достижения гемостаза использовалась мануальная компрессия средний объем кровопотери составил $15,69 \pm 5,58$ мл, а в группе, в которой для гемостаза использовалась мануальная компрессия и аппликация препаратом Гемоблок® объем кровопотери составил $14,60 \pm 4,62$ мл ($p=0,24$).

В группе, где в качестве аллопластики использовалась заплата из ПТФЭ, а для гемостаза использовалась мануальная компрессия объем кровопотери составил $20,12 \pm 8,20$ мл; а в группе с использованием ПТФЭ, мануальной компрессией и препаратом Гемоблок® в качестве локального гемостатического препарата объем кровопотери составил $14,20 \pm 2,31$ мл ($p=0,03$).

При оценке результатов можно обратить внимание, что использование препарата Гемоблок® в качестве гемостатического средства снижает объем кровопотери в опытных группах. Однако при сравнении объема кровопотери в

группах с заплатой из дакрона (1Б и 2Б) статистически значимого различия между данными группами не наблюдалось ($p=0,24$). При статистическом анализе значений объема кровопотери в группах с ПТФЭ (1А и 2А) были получены статистически значимые различия ($p=0,03$).

В группе с использованием в качестве аллопластики дакрона и мануальной компрессией средняя скорость наступления гемостаза составила $265,8 \pm 15,83$ сек, в группе с дополнительным использованием гемостатического локального гемостатического препарата Гемоблок® – $240,6 \pm 18,96$ сек, в группе с использованием в качестве аллопластики заплаты из ПТФЭ и мануальной компрессией гемостаз наступал в среднем через $285,0 \pm 17,24$ сек, в группе с ПТФЭ и использованием Гемоблока® – через $259,2 \pm 16,24$ сек.

При оценке макроскопических исходов проведенного опыта через 2 месяца, были получены следующие результаты: ни в одном из случаев наблюдения в опытных группах использование препарата Гемоблок® не вызывало явлений гиперпролиферации или воспаления в тканях, не способствовало формированию рубцовых деформаций и спаек в области операционного вмешательства. Также не было выявлено геморрагических осложнений. Был зарегистрирован 1 случай тромбоза зоны реконструкции в раннем послеоперационном периоде и было связано с техническим дефектом при наложении синтетической заплаты. Данное животное было выведено из эксперимента и не учитывались в дальнейших расчётах.

Представленные данные в нашей работе свидетельствуют о том, что при выполнении оперативного вмешательства в группах с использованием Гемоблока® выявлены наиболее эффективные результаты, как по времени наступления гемостаза, так и по объему кровопотери, что ожидаемо, так как данные показатели всегда имеют прямую корреляционную связь. То есть чем дольше осуществляется гемостаз, тем больше объем кровопотери и наоборот.

В ходе проведенного эксперимента было доказано, что использование гемостатического раствора Гемоблок® при диффузных кровотечениях эффективно и не вызывает отрицательных изменений в ране. Основным преимуществом

препарата Гемоблок® является достижение быстрого гемостатического эффекта и уменьшения объема кровопотери на этапе гемостаза в области сосудистого шва, что в очередь приводит к снижению времени оперативного вмешательства, а также к снижению количества послеоперационных геморрагических осложнений. Также дополнительным преимуществом данного средства является его антисептическое действие, за счет наличия в составе наночастиц серебра, обеспечивающих возможный бактерицидный эффект, что снижает риск инфекционных осложнений.

В ходе изучения гистопатологических изменений в тканях в зоне реконструкции при проведении операций без использования и с использованием гемостатического раствора Гемоблок® были получены следующие результаты.

Морфологические изменения во всех группах исследования имеют схожую картину, за исключением наличия кальцинатов в зоне контакта стенки сосуда и импланта в группе с использованием ПТФЭ. Характер гистопатологических изменений подтверждает наличие продуктивного воспаления вокруг инородного тела во всех группах исследования, однако в группах с использованием Гемоблока®, воспаление является менее выраженным, о чем так же свидетельствует меньшая толщина различных слоев сосудистой стенки в местах контакта с имплантом.

Полученные в проведенном нами исследовании данные о характере изменений в сосудистой стенке на морфологическом уровне подтверждают эффективность использования гемостатического препарата Гемоблок®, преимущество его применения имеет не только клиническое подтверждение, но и гистологическое.

При проведении морфометрического исследования толщины стенки артерии средняя толщина интактной стенки сосуда в группе ПТФЭ составила: внутренняя стенка $14,2 \pm 2,24$ мкм, средняя стенка $144,36 \pm 16,36$ мкм, наружная стенка $30,76 \pm 4,27$ мкм.

А при анализе в месте контакта сосуда с протезом ПТФЭ средняя толщина стенок сосуда составила: внутренняя стенка (интима) $234,24 \pm 24,27$ мкм, средняя стенка (медиа) $271,16 \pm 23,87$ мкм, наружная стенка (адвентиция) $60,32 \pm 7,77$ мкм.

При сравнении толщины стенки сосуда в месте контакта с протезом отмечается значительное утолщение всех слоев артерии. Данный факт уже давно известен и приводит к развитию рестеноза зоны реконструкции. Данная проблема является ведущей в реконструктивной хирургии с использованием синтетических протезов. Поэтому, крайне важен поиск вариантов снижения развития гиперплазии интимы и рестеноза зоны реконструкции.

Потенциальный противовоспалительный эффект от применения раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) оценен в группе 2А (ПТФЭ + Гемоблок®).

При проведении морфометрического исследования средняя толщина интактной стенки сосуда в группе, где в качестве заплат использовался ПТФЭ, а для дополнительного гемостаза раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (ПТФЭ+Гемоблок®) составила: внутренняя стенка $14,68 \pm 2,4$ мкм, средняя стенка $180,06 \pm 19,4$ ($p < 0,01$) мкм, наружная стенка $28,92 \pm 3,31$ мкм.

Проведенное морфометрическое исследование толщины стенки интактной зоны сосуда и области контакта с протезом, как и в предыдущей группе показало, что стенка сосуда в области контакта с протезом отвечает выраженной реакцией, связанной с разрастанием, прежде всего, соединительной ткани всех оболочек.

Средняя толщина стенок сосуда в месте контакта сосуда с протезом ПТФЭ в группе ПТФЭ+Гемоблок® составила: внутренняя стенка $216,28 \pm 11,46$ мкм, средняя стенка $245,62 \pm 25,03$ мкм, наружная стенка $48,34 \pm 4,59$ мкм.

Сравнение толщины слоев стенки артерии в исследуемых группах показало, что применение Гемоблока® уменьшает воспалительную реакцию и толщину всех оболочек.

При проведении морфометрического исследования средняя толщина интактной стенки сосуда в группе, где в качестве заплат использовался дакрон, составила: интима $16,1 \pm 3,28$ мкм, медиа $206,44 \pm 22,53$ мкм, адвентиция $40,98 \pm 5,2$ мкм.

А при анализе морфометрических данных в месте контакта сосуда с протезом средняя толщина стенок сосуда составила: внутренняя стенка (интима) $189,44 \pm$

24,43 мкм, средняя стенка (медиа) $241,22 \pm 18,38$ мкм, наружная стенка (адвентиция) $49,5 \pm 5,17$ мкм.

При сравнении толщины стенки сосуда в месте контакта с протезом отмечается утолщение всех слоев артерии, но статистически значимым являются изменения только в интиме. Данный факт подтверждает высокий риск развития рестеноза зоны реконструкции при использовании синтетических заплат и сопоставимы с изменениями, выявленными при использовании заплат из политетрафторэтилена.

Результаты гистологического исследования в группе с синтетической заплатой из дакрона и использованием раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (Гемоблок®) показали, что в зоне протезирования, со стороны просвета сосуда сформирована внутренняя стенка, такая же, как и во всех других опытных группах, с полностью сформированной эндотелиальной выстилкой.

Средняя толщина интактной стенки сосуда в группе, где в качестве заплаты использовался дакрон, а для дополнительного гемостаза применялся раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты составила: внутренняя стенка $17,64 \pm 1,56$ мкм ($p=0,16$), средняя стенка $211,64 \pm 16,97$ мкм ($p=0,53$), наружная стенка $32,02 \pm 3,82$ мкм ($p<0,01$) (p – различие относительно группы без Гемоблока®).

Средняя толщина стенок сосуда в месте контакта сосуда с протезом из дакрона, где в качестве дополнительного гемостаза применялся раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты составила: внутренняя стенка $178,28 \pm 20,92$ ($p=0,24$) мкм, средняя стенка $228,32 \pm 22,36$ ($p=0,14$) мкм, наружная стенка $38,22 \pm 5,65$ ($p<0,01$) мкм (p – различие относительно группы без Гемоблока®).

Морфометрическое исследование стенки сосуда в разных зонах показало, что в зоне контакта с протезом все слои оболочки увеличиваются в несколько раз при применении синтетического материала, а применение Гемоблока® уменьшает толщину стенки сосуда в области контакта с дакроном. Но статистически значимые

изменения наблюдаются только в адвентиции.

Полученные в проведенном нами исследовании данные о характере изменений в сосудистой стенке на морфологическом уровне подтверждают эффективность использования гемостатического препарата Гемоблок®. Преимущества при его применении имеют не только клиническое, но и гистологическое подтверждение.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте при использовании заплаты из политетрафторэтилена и применении неполной серебряной соли полиакриловой кислоты объем кровопотери составил $14,2 \pm 2,31$ мл, против $20,12 \pm 8,20$ мл при использовании только мануального гемостаза ($p=0,03$), а время кровотечения составило $259,2 \pm 16,24$ и $285,0 \pm 17,24$ секунд соответственно ($p<0,001$).

2. При использовании заплаты из дакрона и осуществлении гемостаза марлевым тампоном, пропитанным раствором неполной серебряной соли полиакриловой кислоты объем кровопотери составил $14,6 \pm 4,62$ мл, против $15,69 \pm 5,58$ мл при мануальном гемостазе сухим марлевым тампоном ($p=0,24$), а время кровотечения уменьшилось с $265,8 \pm 15,83$ до $240,6 \pm 18,96$ секунд при применении гемостатического средства Гемоблок® ($p<0,001$).

3. Применение гемостатического раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты позволяет достоверно снизить объем кровопотери на 29,4% при использовании в качестве заплаты ПТФЭ и на 6,9% при использовании дакрона.

4. Применение Гемоблока® позволяет уменьшить время достижения гемостаза на 9% при использовании синтетических заплат из ПТФЭ и на 9,5% при использовании заплат из дакрона.

5. Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты ведет к снижению воспаления в зоне контакта синтетической заплаты и стенки артерии, уменьшению толщины слоев стенки сосуда, что снижает вероятность развития рестеноза зоны реконструкции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения времени достижения гемостаза и объема кровопотери при использовании синтетического материала из политетрафторэтилена и дакрона при реконструктивных операциях на магистральных артериях рекомендуется применение мануального гемостаза марлевым тампоном, пропитанным раствором неполной серебряной соли полиакриловой кислоты.

2. Учитывая гистологические данные исследования о снижении воспалительной реакции окружающих тканей и различных слоев стенки артерии, применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты целесообразно с целью уменьшения вероятности развития рестеноза зоны реконструкции.

3. Ввиду системной гепаринизации при выполнении реконструктивных операций на магистральных артериях, с целью профилактики диффузных кровотечений в зоне оперативного вмешательства целесообразно орошение раневой поверхности раствором неполной серебряной соли полиакриловой кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МФК – микрофибрилярный коллаген

ОРЦ – окисленная регулированная целлюлоза

ПТФЭ – политетрафторэтилен

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ЭКС – электрокардиостимулятор

CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

MRSA – methicillin resistant staphylococcus aureus

PRSP – penicillin resistant streptococcus pneumonia

VRE – vancomycin resistant enterococci

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алборов, Р. Г. Гемостаз - важный биохимический процесс: от нормы к патологии / Р. Г. Алборов, Ю. М. Марданов, Г. М. Гайбуллаева – Текст (визуальный): непосредственный // Заметки ученого. – 2021. – Т. 8. – С. 121-124.
2. Алымова, А. Б. Современные представления о гемостазе, нарушениях системы гемостаза и их диагностике / А. Б. Алымова, И. А. Цопова, И. Е. Кононец – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2024. – Т. 24 (1). – С. 123-129.
3. Белов, Ю. В. Использование окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel Nu-Knit) в дополнение к основным методам хирургического гемостаза при кардиохирургических операциях / Ю. В. Белов, И. А. Алексеев – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. – 2009. – Т. 5. – С. 10-14.
4. Влияние местного применения ванкомицина на функцию органов после операций на сердце / Н. Н. Шихвердиев, Г. Г. Хубулава, С. П. Марченко, В. В. Суворов – Текст (визуальный): непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 4. – С. 34-37.
5. Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»tm на бактериальную колонизацию *in vitro* / М. В. Кузнецова, А. А. Паршаков, М. П. Кузнецова [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 67-70.
6. Гистологическое обоснование применения двухкомпонентных губчатых средств, обладающих кровоостанавливающими и противовоспалительными свойствами / В. А. Липатов, А. А. Панов, Е. С. Мишина [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Innova. – 2023. – Т. 3. – С. 47-56.
7. Деговцов, Е. Н. Первые результаты рандомизированного контролируемого исследования применения гемоблока у пациентов с большими вентральными послеоперационными грыжами / Е. Н. Деговцов, П. В. Колядко, А. В. Сатинов – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 430-

436.

8. Земляной, А. Б. Средство местного гемостаза - текучая активная гемостатическая матрица / А. Б. Земляной – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 5. – С. 104-115.

9. Ильина, И. Ю. Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова – Текст (визуальный): непосредственный // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 189-194.

10. Инструкция по применению средства гемостатического «Гемоблок» ТУ 9391-002-68087337-2012.

11. Использование местных гемостатических средства в сердечно-сосудистой хирургии / Р. Н. Комаров, П. А. Каравайкин, А. А. Кузнецов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 131-142.

12. К вопросу классификации местных кровоостанавливающих средств / В. А. Липатов, М. А. Бордунова, А. А. Панов, А. А. Денисов – Текст (визуальный): непосредственный // Innova. – 2022. – Т. 4. – С. 38-41.

13. Кадыров, М. Ж. Выбор метода местного гемостаза с применением хемобена в хирургии паренхиматозных органов / М. Ж. Кадыров – Текст (визуальный): непосредственный // Research Focus. – 2024. – Т. 3. – С. 198-205.

14. Кюрдзиди, С. О. Локальный гемостаз с применением полиметаллоакрилатов / С. О. Кюрдзиди, Е. В. Уварова, Е. П. Хащенко – Текст (визуальный): непосредственный // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18. – С. 41-46.

15. Лейзерман, В. Г. Гемоблок, как средство ускорения реабилитации после тонзиллэктомии. / В. Г. Лейзерман, Н. Э. Артемова, М. Г. Лейзерман – Текст (визуальный): непосредственный // Евразийский Союз Ученых. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 37-38.

16. Липатов, В. А. Исследование физических и химических свойств губчатых аппликационных гемостатических материалов / В. А. Липатов, С. В. Лазаренко, Д. А. Северинов – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина

экстремальных ситуаций. – 2020. – Т. 2. – С. 214-222.

17. Липатов, В. А. Опыт исследования различных свойств местных кровоостанавливающих средств / В. А. Липатов, Д. А. Северинов, Е. Л. Пучкова – Текст (визуальный): непосредственный // Innova. – 2021. – Т. 1. – С. 20-24.

18. Липатов, В. А. Локальные гемостатики в хирургии XXI века / В. А. Липатов, Д. А. Северинов, А. Р. Саакян – Текст (визуальный): непосредственный // Innova. – 2019. – Т. 1. – С. 16-22.

19. Модификация целлюлозы–перспективное направление в создании новых материалов / Н. И. Ткачева, С. В. Морозов, И. А. Григорьев [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Высокомолекулярные соединения. – 2013. – Т. 8. – С. 1086-1107.

20. Молоток, В. А. Анализ фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов для местного применения в республике беларусь / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник фармации. – 2023. – Т. 1. – С. 18-23.

21. Морфологическая характеристика раны печени при ее резекции с применением некоторых методов локального гемостаза в эксперименте / И. Г. Жук, П. М. Ложко, В. В. Кудло [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Гепатология и гастроэнтерология. – 2023. – Т. 1. – С. 37-42.

22. Опыт клинического применения гемостатического средства «Гемоблок» в хирургической практике / А. П. Андреев, Р. А. Ибрагимов, М. В. Кузнецов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 3. – С. 451-455.

23. Оценка кровоостанавливающей активности локальных губчатых аппликационных гемостатических имплантов на основе производных целлюлозы в эксперименте *in vitro* / В. А. Липатов, С. В. Лазаренко, К. А. Сотников [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2020. – Т. 1. – С. 45-52.

24. Оценка эффективности гемостатического действия тромбина в экспериментах «*in vivo*» и «*in vitro*» / В. А. Кабак, Г. Г. Белозерская, А. П. Момот

[и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – Т. 3. – С. 36-45.

25. Оценка эффективности применения двухкомпонентных губчатых кровоостанавливающих средств в остром опыте *in vivo* / В. А. Липатов, А. А. Денисов, С. Э. Петросян [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Человек и его здоровье. – 2022. – Т. 4. – С. 5-10.

26. Применение местных гемостатических препаратов для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, В. О. Поваров, А. В. Плоткин – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых – *Eruditio Juvenium*. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 397-406.

27. Садыков, Р. А. Новое пленочное покрытие из производных целлюлозы для местного гемостаза / Р. А. Садыков, Б. А. Исмаилов, О. В. Ким – Текст (визуальный): непосредственный // Новости хирургии. – 2019. – Т. 3. – С. 256-263.

28. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, С. Н. Цаплин, Д. С. Мкртычев – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский совет. – 2019. – Т. 16. – С. 72-77.

29. Сравнительный анализ результатов применения методики элиминации стеральной инфекции в кардиохирургии / М. С. Кузнецов, Б. Н. Козлов, Г. Г. Насрашвили [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2016. – Т. 2. – С. 51-59.

30. Сравнительный анализ результатов применения методики элиминации стеральной инфекции и стандартной методики проведения кардиохирургических операций / В. В. Базылев, О. А. Карпунькин, А. Б. Воеводин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 2. – С. 107-114.

31. Структурно-функциональное исследование гемостатических покрытий на основе хитозана / А. Р. Лемперт, Ю. С. Логвинова, Д. Ю. Бычичко [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – Т. 4. – С. 81-87.

32. Терещенко, С. Г. Внутриорганный гемостатический препарат «Гемоблок» для профилактики и остановки кровотечений при эндоскопическом удалении полипов желудка. / С. Г. Терещенко, А. В. Плоткин, Л. В. Мечева – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 30-34.

33. Швецов, И. С. Аппликационные гемостатические средства. Возможности и перспективы альгината натрия и хитозана / И. С. Швецов – Текст (визуальный): непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2021. – Т. 5. – С. 230-235.

34. Щудло, Н. А. Применение тканевых адгезивов и герметиков в микрососудистой хирургии (обзор литературы) / Н. А. Щудло, М. М. Щудло, Л. И. Сбродова – Текст (визуальный): непосредственный – Текст (визуальный): непосредственный // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2016. – Т. 4. – С. 25-30.

35. Экспериментальное обоснование применения полиакрилата серебра в профилактике и лечении кровотечений после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / Л. Ю. Панина, О. В. Зайцев, Т. М. Черданцева [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2024. – Т. 2. – С. 175-182.

36. Эндоскопическое удаление травматических внутримозговых гематом в остром периоде / И. М. Годков, А. Э. Талыпов, В. В. Крылов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т. 1. – С. 22-30.

37. Эффективность использования серебряной соли полиакриловой кислоты при декомпрессионно-стабилизирующих операциях на поясничном отделе позвоночника с захватом 1–3 сегментов / С. В. Колесов, А. А. Гринь, Л. Ю. Слияков [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия позвоночника. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 73-80.

38. Эффективность местного применения металлополиакрилатов с целью

профилактики и лечения кровотечений после ретроградной холангиопанкреатографии / О. В. Зайцев, А. . Кошкина, С. В. Бизяев [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 64-71.

39. Эффективность различных форм местных гемостатических материалов на основе окисленной целлюлозы в эксперименте. / А. Р. Таркова, А. М. Чернявский, И. А. Григорьев [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 6. – С. 56–59.

40. Юпатов, Е. Ю. Роль нарушений локального гемостаза в генезе патологии эндометрия / Е. Ю. Юпатов, И. Г. Мустафин, Т. Е. Курманбаев – Текст (визуальный): непосредственный // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 4. – С. 430-440.

41. A comprehensive review of topical hemostatic agents: Efficacy and recommendations for use. / H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski [et al.] – Text: visual // Annals of Surgery. – 2010. – Vol. 251, № 2. – P. 61-69.

42. A foreign body reaction to Surgicel® mimicking an abscess following cardiac surgery [4] (multiple letters). / M. F. Ibrahim, C. Aps, C. P. Young [et al.] – Text: visual // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 65-67.

43. A highly elastic tissue sealant based on photopolymerised gelatin / C. M. Elvin, T. Vuocolo, A. G. Brownlee [et al.] – Text: visual // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 32. – P. 67-73.

44. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery / J. Renkens, T. D. Payner, T. J. Leipzig [et al.] – Text: visual // Spine. – 2001. – Vol. 26, № 15. – P. 78-80.

45. A multicenter clinical trial to evaluate the topical hemostatic efficacy of fibrin sealant in burn patients / C. Nervi, R. L. Gamelli, D. G. Greenhalgh [et al.] – Text: visual // Journal of Burn Care and Rehabilitation. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 44-50.

46. A novel method to control severe upper GI bleeding from metastatic cancer with a hemostatic sealant: The CoStasis surgical hemostat / D. E. Milkes, S. Friedland,

O. S. Lin [et al.] – Text: visual // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – Vol. 55. – № 6. – P. 55-61.

47. A polymeric sealant inhibits anastomotic suture hole bleeding more rapidly than gelfoam/thrombin: Results of a randomized controlled trial / M. Glickman, A. Gheissari, S. Money [et al.] – Text: visual // *Archives of Surgery*. – 2002. – Vol. 137. – № 3. – P. 178-180.

48. A prospective comparison of short term results and functional recovery after laparoscopic subtotal colectomy and antiperistaltic cecorectal anastomosis with short colonic reservoir vs. long colonic reservoir / D. Wei, J. Cai, Y. Yang [et al.] – Text: visual // *BMC Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 99-100.

49. A Special Report on the Chitosan-based Hemostatic Dressing : Experience in Current Combat Operations / I. Wedmore, J. G. Mcmanus, A. E. Pusateri [et al.] – Text: visual // *Carbohydrate Polymers*. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 50-58.

50. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: Experience in current combat operations / I. Wedmore, J. G. McManus, A. E. Pusateri, J. B. Holcomb – Text: visual // *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. – 2006. – Vol. 60, № 3. – P. 72-80.

51. Acidity is involved in the development of neuropathy caused by oxidized cellulose / M. Nagamatsu, J. Podratz, A. J. Windebank, P. A. Low – Text: visual // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1997. – Vol. 146, № 2. – P. 45-50.

52. Acute limb ischemia due to embolization of biological glue after repair of type A aortic dissection / E. Bernabeu, M. Castellá, C. Barriuso, J. Mulet – Text: visual // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 55-57.

53. Advances in Hemostatic Wound Dressings: Clinical Implications and Insight. / R. Agarwal, J. Niezgoda, J. Niezgoda [et al.]. – Text: visual // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 67-71.

54. Agentes hemostáticos locais e adesivos teciduais. / M. V. H. De Carvalho, E. Marchi, M. Pantoroto [et al.]. – Text: visual // *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 43-50.

55. Alander, D. H. Gelfoam-induced acute quadriplegia after cervical

decompression and fusion / D. H. Alander, E. Shannon Stauffer – Text: visual // Spine. – 1995. – Vol. 20, № 8. – P. 49-52.

56. An alternative hemostatic dressing: Comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot / B. G. Kozen, S. J. Kircher, J. Henao [et al.] – Text: visual // Academic Emergency Medicine. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 67-69.

57. Application of AdvaSeal for acute aortic dissection: Experimental study / K. Tanaka, S. Takamoto, T. Ohtsuka [et al.] – Text: visual // Annals of Thoracic Surgery. – 1999. – Vol. 68. – P. 258-260.

58. Application of prosthesis eversion method for ascending aorta replacement guarantees better clinical outcomes of type A acute aortic dissection surgery / Z. Hu, Z. Wang, J. Chang [et al.] – Text: visual // Journal of thoracic disease. – 2021. – Vol. 13(2). – P. 533–540.

59. Assessment of the efficacy of the bio-absorbable oxidized regenerated cellulose for prevention of post-operative pericardial adhesion in the rabbit model / M. Biçer, A. S. Bayram, O. Gürbüz [et al.] – Text: visual // Journal of International Medical Research. – 2008. – Vol. 36. – № 6. – P. 55-58.

60. Association between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery / N. R. Smilowitz, B. S. Oberweis, S. Nukala [et al.] – Text: visual // American Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 129. – № 3. – P. 30-37.

61. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery / L. G. Glance, A. W. Dick, D. B. Mukamel [et al.] – Text: visual // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 114. – № 2. – P. 67-73.

62. Azmy, A. F. Oxidized cellulose haemostat mimicking a possible recurrence of neuroblastoma / A. F. Azmy – Text: visual // BJU International. – 2001. – Vol. 88, № 3. – P. 69-74.

63. Bhatia, S. K. Biomaterials for clinical applications / S. K. Bhatia – Text: visual // Biomaterials for Clinical Applications – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 150-152.

64. Bioadhesives used in cardiovascular surgery / H. Moldovan, D. Gheorghita, I. Antoniac [et al.] – Text: visual // Materiale Plastice. – 2018. – Vol. 55, № 2. – P. 43-

48.

65. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal® and Vivostat® in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel® / C. Buchta, H. C. Hedrich, M. Macher [et al.] – Text: visual // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, № 31. – P. 67-72.

66. BioGlue surgical adhesive for thoracic aortic repair during coagulopathy: Efficacy and histopathology / C. W. Hewitt, S. W. Marra, B. R. Kann [et al.] – Text: visual // Annals of Thoracic Surgery. – 2001. – Vol. 71, № 5. – P. 15-22.

67. Biomaterials as Haemostatic Agents in Cardiovascular Surgery: Review of Current Situation and Future Trends. / H. Moldovan, I. Antoniac, D. Gheorghită [et al.]. – Text: visual // Polymers. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 66-69.

68. Biomimetic sealant based on gelatin and microbial transglutaminase: An initial in vivo investigation / Y. Liu, D. Kopelman, L. Q. Wu [et al.] – Text: visual // Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials. – 2009. – Vol. 91, № 1. – P. 54-60.

69. Brown, M. A. Experience with Chitosan Dressings in a Civilian EMS System / M. A. Brown, M. R. Daya, J. A. Worley – Text: visual // Journal of Emergency Medicine. – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 55-61.

70. Bruno, G. M. Economic and outcomes consequences of TachoSil®: a systematic review. Vol. 10 / G. M. Bruno. – Text: visual // Polymers. – 2014. – Vol. 17, – № 14. – P. 33-38.

71. Brustia, R. An update on topical haemostatic agents in liver surgery: systematic review and meta analysis. / R. Brustia, B. Granger, O. Scatton. – Text: visual // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2016. – Vol. 23, – № 18. – P. 67-69.

72. Busuttil, R. W. A comparison of antifibrinolytic agents used in hemostatic fibrin sealants. / R. W. Busuttil. – Text: visual // Journal of the American College of Surgeons. – 2003. – Vol. 197, – № 7. – P. 52-58.

73. Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: A randomized clinical trial / H. R. Hatamabadi, F. A. Zarchi, H. Kariman [et al.] – Text: visual // Trauma Monthly. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 69-73.

74. Collagen, fibrinogen and thrombin biological addessive is effective in treating experimental liver injuries / F. M. De Oliveira, M. V. H. De Carvalho, E. Marchi, C. A. L. Pinto – Text: visual // Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 44-50.
75. Collagen hemostat significantly reduces time to hemostasis compared with cellulose: COBBANA, a single-center, randomized trial / B. Qerimi, P. Baumann, J. Hüsing [et al.] – Text: visual // American Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 205, № 6. – P. 45-52.
76. Comparative evaluation of absorbable hemostats: Advantages of fibrin-based sheets / L. K. Krishnan, M. Mohanty, P. R. Umashankar, A. Vijayan Lal – Text: visual // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, № 24. – P. 55-58.
77. Comparative evaluation of avitene microcrystalline collagen hemostat in experimental animal wounds / M. R. Hait, C. A. Robb, C. R. Baxter [et al.] – Text: visual // The American Journal of Surgery. – 1973. – Vol. 125, № 3. – P. 67-73.
78. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents / W. R. Wagner, J. M. Pachence, J. Ristich, P. C. Johnson – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 1996. – Vol. 66, № 2. – P. 33-40.
79. Comparative study of the efficacy of the common topical hemostatic agents with fibrin sealant in a rabbit aortic anastomosis model / B. S. Kheirabadi, A. Field-Ridley, R. Pearson [et al.] – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 2002. – Vol. 106, № 1. – P. 23-30.
80. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents / M. Schwartz, J. Madariaga, R. Hirose [et al.] – Text: visual // Archives of Surgery. – 2004. – Vol. 139, № 11. – P. 80-87.
81. Comparison of microsuturing to the use of tissue adhesives in anastomosing sciatic nerve cuts in rats / S. S. Inalöz, H. E. Ak, V. Vayla [et al.] – Text: visual // Neurosurgical Review. – 1997. – Vol. 20, № 4. – P. 44-50.
82. Comparison of new hemostatic granules/powders with currently deployed hemostatic products in a lethal model of extremity arterial hemorrhage in swine / B. S. Kheirabadi, J. W. Edens, I. B. Terrazas [et al.] – Text: visual // Journal of Trauma - Injury,

Infection and Critical Care. – 2009. – Vol. 66, № 2. – P. 56-62.

83. Control of junctional hemorrhage in a consensus swine model with hemostatic gauze products following minimal training / S. P. Conley, L. F. Littlejohn, J. Henao [et al.] – Text: visual // Military Medicine. – 2015. – Vol. 180, № 11. – P. 38-43.

84. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery / M. C. Oz, D. M. Cosgrove, B. R. Badduke [et al.] – Text: visual // Annals of Thoracic Surgery. – 2000. – Vol. 69, № 5. – P. 99-101.

85. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery / M. C. Christensen, S. Krapf, A. Kempel, C. von Heymann – Text: visual // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2009. – Vol. 138, № 3. – P. 43-48.

86. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome / Y. C. Chan, Y. Law, G. C. Cheung [et al.] – Text: visual // Phlebology. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 99-101.

87. Cytotoxicity evaluation of gelatin sponges prepared with different cross-linking agents. / K. Ulubayram, E. Aksu, S. I. D. Gurhan [et al.]. – Text: visual // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2002. – Vol. 13, № 11. – P. 38-42.

88. De-intensified adjuvant (chemo)radiotherapy versus standard adjuvant chemoradiotherapy post transoral minimally invasive surgery for resectable HPV-positive oropharyngeal carcinoma / A. Simha, K. Aziz, A. Braganza [et al.] – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 45-49.

89. Design of tunable gelatin-dopamine based bioadhesives / A. H. J. Gowda, Y. Bu, O. Kudina [et al.] – Text: visual // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Vol. 164. – P. 76-81.

90. Dineen, P. The effect of oxidized regenerated cellulose on experimental infected splenotomies / P. Dineen – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 1977. – Vol. 23, № 2. – P. 50-57.

91. Dogan, S. Oxidised regenerated cellulose as a cause of paraplegia after thoracotomy: Case report and review of the literature. / S. Dogan, H. Kocaeli, M. Doygun. – Text: visual // Spinal Cord – 2005. – Vol. 43, № 7. – P. 37-41.

92. Dryjski, M. L. Internal packing in the control of hemorrhage from large

retroperitoneal veins / M. L. Dryjski, R. A. Litwinski, C. P. Karakousis – Text: visual // American Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 189, № 2. – P. 56-59.

93. DuraSeal as a Ligature in the Anastomosis of Rat Sciatic Nerve Gap Injury / K. L. Lin, D. Y. Yang, I. M. Chu [et al.] – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 2010. – Vol. 161, № 1. – P. 89-91.

94. Echave, M. Use of Floseal®, a human gelatine-Thrombin matrix sealant, in surgery: A systematic review. / M. Echave, I. Oyagómez, M. A. Casado. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 22-27

95. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine / A. E. Pusateri, S. J. McCarthy, K. W. Gregory [et al.] – Text: visual // Journal of Trauma. – 2003. – Vol. 54, № 1. – P. 33-38.

96. Effect of oxidized cellulose on fibrin formation and blood platelets / J. Rysavá, L. Másová, J. E. Dyr [et al.] – Text: visual // Casopis lékařů českých. – 2002. – Vol. 141 Suppl. – P. 76-79.

97. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: A randomised prospective trial / A. Frilling, G. A. Stavrou, H. J. Mischinger [et al.] – Text: visual // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2005. – Vol. 390, № 2. – P. 50-55.

98. Efficacy and biocompatibility of a photopolymerized, synthetic, absorbable hydrogel as a dural sealant in a canine craniotomy model / C. H. Alleyne, C. M. Cawley, D. L. Barrow [et al.] – Text: visual // Journal of Neurosurgery. – 1998. – Vol. 88, № 2. – P. 145-146.

99. Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery - A systematic review. / A. Rickenbacher, S. Breitenstein, M. Lesurtel, A. Frilling. – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 19-23.

100. Endoscopic Cyanoacrylate Glue Injection in Management of Gastric Variceal Bleeding: US Tertiary Care Center Experience / S. Chandra, A. Holm, R. G. El Abiad, H. Gerke – Text: visual // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 88-90.

101. Enzyme-catalyzed gel formation of gelatin and chitosan: Potential for in situ applications / T. Chen, H. D. Embree, E. M. Brown [et al.] – Text: visual // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24, № 17. – P. 22-26.
102. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study from Sweden and Denmark / M. Halmin, F. Chiesa, S. K. Vasan [et al.] – Text: visual // *Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 73-75.
103. Evaluation of resorption and biocompatibility of collagen hemostats in the spinal epidural space / K. Mizuno, T. Ikeda, K. Ikoma [et al.] – Text: visual // *Spine Journal*. – 2014. – Vol. 14, № 9. – P. 66-72.
104. Experimental Evaluation of Chitosan Membrane and Collagen Sponge (TachoSil®) as Sealants in Cardiovascular Surgery / R. N. Dos Santos, G. B. C. Cardoso, M. R. Cunha [et al.] – Text: visual // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 16-22.
105. Expert panel recommendations for topical hemostatic agent use in varied bleeding sites and situations during neuro-spine surgeries / C. E. Deopujari, S. Ambekar, B. R. Yetukuri [et al.] – Text: visual // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2024. – Vol. 120. – P. 27-33.
106. Fibrin sealant facilitates hemostasis in arteriovenous polytetrafluoroethylene grafts for renal dialysis access / W. G. Schenk, C. A. Goldthwaite, S. Burks, W. D. Spotnitz – Text: visual // *American Surgeon*. – 2002. – Vol. 68, № 8. – P. 43-50.
107. Floseal®: A new hemostyptic agent in peripheral vascular surgery / O. Reuthebuch, M. L. Lachat, P. Vogt [et al.] – Text: visual // *Vasa - Journal of Vascular Diseases*. – 2000. – Vol. 29. – № 3. – P. 55-61.
108. Foreign body reaction to hemostatic materials mimicking recurrent brain tumor. Report of three cases / K. F. Kothbauer, G. I. Jallo, J. Siffert [et al.] – Text: visual // *Journal of Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 59-63.
109. Forty years of clinical aprotinin use: A review of 124 hypersensitivity reactions. / W. Beierlein, A. M. Scheule, W. Dietrich, G. Ziemer. – 2005. – Vol. 79, № 3. – P. 62-67.
110. Friedman, J. Lumbar cauda equina syndrome associated with the use of

gelfoam: case report. / J. Friedman, T. S. Whitecloud – Text: visual // Spine. – 2001. – Vol. 26, № 20. – P. 57-65.

111. Gelatin-based biomimetic tissue adhesive. Potential for retinal reattachment / T. Chen, R. Janjua, M. K. McDermott [et al.] – Text: visual // Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 100-104.

112. Gelatin-thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery / F. A. Weaver, D. B. Hood, M. Zatina [et al.] – Text: visual // Annals of Vascular Surgery. – 2002. – Vol. 16, № 3. – P. 110-112.

113. Global burden of postoperative death. / D. Nepogodiev, J. Martin, B. Biccard [et al.]. – Text: visual // The Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 8. – P. 19-23.

114. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] – Text: visual // The Lancet Global Health. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 80-83.

115. Glubran2 Surgical Glue: In Vitro Evaluation of Adhesive and Mechanical Properties / S. Kull, I. Martinelli, E. Briganti [et al.] – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 2009. – Vol. 157, № 1. – P. 250-251.

116. Han, W. Advances in Hemostatic Hydrogels That Can Adhere to Wet Surfaces. / W. Han, S. Wang. – Text: visual // Gels. – 2023. – Vol. 9, № 4. – P. 38-43.

117. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial / L. Fischer, C. M. Seiler, C. E. Broelsch [et al.] – Text: visual // Surgery. – 2011. – Vol. 149, № 1. – P. 30-36.

118. Hemostatics in patients with inhibited coagulation—A viscoelastic in-vitro analysis / R. Lechner, K. Hanke, A. Schmid [et al.] – Text: visual // Transfusion. – 2023. – Vol. 63, № S3. – P. 33-40.

119. Iatrogenic paraplegia caused by surgicel used for hemostasis during a thoracotomy: Report of a case / S. Iwabuchi, K. Koike, T. Okabe [et al.] – Text: visual // Surgery Today. – 1997. – Vol. 27, № 10. – P. 90-94.

120. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy / M. Sakaguchi, M. Toda, T. Ebihara [et al.] – Text: visual // Journal of Allergy and Clinical

Immunology. – 2000. – Vol. 106, № 3. – P. 44-49.

121. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin / T. L. Ortel, M. C. Mercer, E. H. Thames [et al.] – Text: visual // *Annals of Surgery*. – 2001. – Vol. 233, № 1. – P. 82-89.

122. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients / M. E. Stokes, X. Ye, M. Shah [et al.] – Text: visual // *BMC Health Services Research*. – 2011. – Vol. 11. – P. 43-50.

123. Improvement of hemostasis in open and laparoscopically performed partial nephrectomy using a gelatin matrix-thrombin tissue sealant (FloSeal) / F. Richter, D. Schnorr, S. Deger [et al.] – Text: visual // *Urology*. – 2003. – Vol. 61, № 1. – P. 89-90.

124. In vitro and in vivo tissue repair with laser-activated chitosan adhesive / A. Lauto, M. Stoodley, H. Marcel [et al.] – Text: visual // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 59-64.

125. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms / D. Spangler, S. Rothenburger, K. Nguyen [et al.] – Text: visual // *Surgical Infections*. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 43-48.

126. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery / M. C. Christensen, F. Dziewior, A. Kempel, C. Von Heymann – Text: visual // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 41-48.

127. Innovative minimally invasive pediatric surgery is of therapeutic value for splenic injury / R. T. Carbon, S. Baar, J. Waldschmidt [et al.] – Text: visual // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2002. – Vol. 37, № 8. – P. 55-58.

128. Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel®) causing delayed paraplegia after thoracotomy - A report of three cases / A. R. Brodbelt, J. B. Miles, P. M. Foy, J. C. Broome – Text: visual // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2002. – Vol. 84, № 2. – P. 23-26.

129. Ishihara, M. Photocrosslinkable chitosan hydrogel as a wound dressing and a biological adhesive. / M. Ishihara. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 26-29.

130. Kanko, M. A low-cost and simple method to stop intraoperative leakage-type

bleeding: Use of the vancomycin-oxidized regenerated cellulose (ORC) sandwich / M. Kanko, T. Liman, S. Topcu – Text: visual // Journal of Investigative Surgery. – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 74-78.

131. Khan, M. A. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. / M. A. Khan, M. Mujahid. – Text: visual // International Journal of Biological Macromolecules. – 2019. – Vol. 124, № 8. – P. 29-33.

132. Kidney tumour resection with use of tachosil as haemostatic treatment / H. Van Poppel, S. Siemer, S. Lahme [et al.] – Text: visual // European Urology Supplements. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 55-60.

133. Kunal, S. Mediastinitis in cardiac surgery: A review of the literature / S. Kunal, K. Vishal, K. . Deepak – Text: visual // International Journal of Medicine and Biomedical Research. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 84-86.

134. Lumsden, A. B. Prospective randomized study evaluating an absorbable cyanoacrylate for use in vascular reconstructions / A. B. Lumsden, E. R. Heyman – Text: visual // Journal of Vascular Surgery. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 22-26.

135. Major haemorrhage: past, present and future. / A. Shah, V. Kerner, S. J. Stanworth, S. Agarwal. – Text: visual // Anaesthesia. – 2023. – Vol. 78, № 20 – P. 38-43

136. Mohamed, E. The role of nanoscale structures in the development of topical hemostatic agents. / E. Mohamed, A. Fitzgerald, T. Tsuzuki. – Text: visual // Materials Today Nano. – 2021. – Vol. 16, № 13 – P. 56-61

137. Natour, E. Assessment of the effect on blood loss and transfusion requirements when adding a polyethylene glycol sealant to the anastomotic closure of aortic procedures: a case-control analysis of 102 patients undergoing Bentall procedures / E. Natour, M. Suedkamp, O. E. Dapunt – Text: visual // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 49-54.

138. New application method of fibrin glue for more effective hemostasis in cardiovascular surgery: Rub-and-spray method / N. Minato, T. Shimokawa, Y. Katayama [et al.] – Text: visual // Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2004. – Vol. 52, № 8. – P. 32-42.

139. Nomori, H. The efficacy and side effects of gelatin-resorcinol formaldehyde-glutaraldehyde (GRFG) glue for preventing and sealing pulmonary air leakage / H. Nomori, H. Horio, K. Suemasu – Text: visual // *Surgery Today*. – 2000. – Vol. 30, № 3. – P. 66-74.
140. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery / W. C. Wu, T. S. Smith, W. G. Henderson [et al.] – Text: visual // *Annals of Surgery*. – 2010. – Vol. 252, № 1. – P. 56-60.
141. Outcome measures in Haemophilia: Beyond ABR (Annualized Bleeding Rate) / M. J. Manco-Johnson, B. B. Warren, T. W. Buckner [et al.] – Text: visual // *Haemophilia*. – 2021. – Vol. 27, № S3. – P. 90-99.
142. Ovarian Vein Embolization With N-butyl-2 Cyanoacrylate Glubran-2® for the Treatment of Pelvic Venous Disorder / M. Gong, X. He, B. Zhao [et al.] – Text: visual // *Frontiers in Surgery*. – 2021. – Vol. 8. – P. 54-56.
143. Oxidized cellulose (SurgicelTM) granuloma mimicking a primary ovarian tumor / H. W. Gao, C. K. Lin, C. P. Yu [et al.] – Text: visual // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2002. – Vol. 21, № 4. – P. 66-70.
144. Oz, M. C. Floseal Matrix: New Generation Topical Hemostatic Sealant / M. C. Oz, J. F. Rondinone, N. S. Shargill – Text: visual // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2003. – Vol. 18. – P. 69-74.
145. Paraplegia After Thoracotomy: An Unusual Cause / J. John, P. Manoj, S. G. Nair [et al.] – Text: visual // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 65-67.
146. Peptide/glycyrrhizic acid supramolecular polymer: An emerging medical adhesive for dural sealing and repairing / X. Liu, X. Cheng, Y. Sun [et al.] – Text: visual // *Biomaterials*. – 2023. – Vol. 301. – P. 66-72.
147. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery / D. Orlov, S. A. McCluskey, R. Selby [et al.] – Text: visual // *Anesthesia and Analgesia*. – 2014. – Vol. 118, № 2. – P. 33-34.
148. Postoperative paraplegia secondary to the use of oxidized cellulose

(Surgicel) / M. C. W. Henry, D. B. Tashjian, H. Kasowski [et al.] – Text: visual // Journal of Pediatric Surgery. – 2005. – Vol. 40, № 4. – P. 77-83.

149. Pozza, M. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: Experience in Afghanistan / M. Pozza, R. W. J. Millner – Text: visual // European Journal of Emergency Medicine. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 29-33.

150. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: A prospective study of 66 cases / R. Te Grotenhuis, P. M. Van Grunsven, W. M. J. M. Heutz, E. C. T. H. Tan – Text: visual // Injury. – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 80-84.

151. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: A review of the literature. / B. Schnrager, G. Barmparas, B. C. Branco [et al.]. – Text: visual // American Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 201, № 8. – P. 39-43.

152. Prospective, multicenter, randomized, controlled trial evaluating the performance of a novel combination powder vs hemostatic matrix in cardiothoracic operations / N. C. Dang, A. Ardehali, B. A. Bruckner [et al.] – Text: visual // Journal of Cardiac Surgery. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 43-49.

153. Prospective, randomized, controlled, noninferiority clinical trial to evaluate the safety and efficacy of absorbable macroporous polysaccharide composites as adjunct to hemostasis during open surgery / H. Li, Z. Li, X. He [et al.] – Text: visual // Journal of Cardiac Surgery. – 2022. – Vol. 37, № 10. – P. 67-68.

154. Prospective, Randomized Clinical Trial of the FloSeal Matrix Sealant in Cardiac Surgery / G. Nasso, F. Piancone, R. Bonifazi [et al.] – Text: visual // Annals of Thoracic Surgery. – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 105-111.

155. Prospective randomized study of a protein-based tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic repair procedures / J. S. Coselli, J. E. Bavaria, J. Fehrenbacher [et al.] – Text: visual // Journal of the American College of Surgeons. – 2003. – Vol. 197, № 2. – P. 88-94.

156. Rabilloud, G. Handbook of Adhesives and Surface Preparation / G. Rabilloud / – Oxford, UK, – 2011. – P. 418 . – ISBN 978-1-4377-4461-3 – Text: visual

157. Randomised controlled trial to evaluate the efficacy of TachoComb H

patches in controlling PTFE suture-hole bleeding / T. Joseph, A. Adeosun, T. Paes, V. Bahal – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 44-50.

158. Randomized trial comparing quixil surgical sealant with kaltostat hemostatic dressing to control suture line bleeding after carotid endarterectomy with ePTFE patch reconstruction / M. P. Sintler, A. Mahmood, S. R. G. Smith [et al.] – Text: visual // *World Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 29, № 10. – P. 43-50.

159. Reinforced collagen with oxidized microcrystalline cellulose shows improved hemostatic effects / H. Li, W. Cheng, K. Liu [et al.] – Text: visual // *Carbohydrate Polymers*. – 2017. – Vol. 165. – P. 66-72.

160. Residual risk and retrospective analysis of transfusion-transmitted bacterial infection reported by the French National Hemovigilance Network from 2000 to 2008 / B. Lafeuillade, F. Eb, N. Ounnoughene [et al.] – Text: visual // *Transfusion*. – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 70-73.

161. Rubio-Terrés, C. Eficiencia de TachoSil® en la hemostasia y sellado quirúrgicos / C. Rubio-Terrés, D. Rubio-Rodríguez – Text: visual // *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 90-95.

162. Sabel, M. The use of local agents: Surgicel and surgifoam / M. Sabel, W. Stummer // *Haemostasis in Spine Surgery*. – 2005. – P. 50-52.

163. Saed, G. M. Enhanced matrix metalloproteinase expression by Tisseel in mesothelial cells, normal peritoneal fibroblasts, and adhesion fibroblasts / G. M. Saed, M. Kruger, M. P. Diamond – Text: visual // *European Journal of Plastic Surgery*. – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 22-30.

164. Safety and efficacy of transcatheter embolization with Glubran ® 2 cyanoacrylate glue for acute arterial bleeding: a single-center experience with 104 patients / G. Abdulmalak, O. Chevallier, N. Falvo [et al.] – Text: visual // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 66-68.

165. Sandhu, G. S. Oxidized cellulose (Surgicel®) granulomata mimicking tumour recurrence / G. S. Sandhu, J. A. Elexpuru-Camiruaga, S. Buckley – Text: visual // *British Journal of Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 10, № 6. – P. 69-73.

166. Sealing percutaneous nephrolithotomy tracts with gelatin matrix hemostatic sealant: Initial clinical use / D. I. Lee, C. Uribe, L. Eichel [et al.] – Text: visual // Journal of Urology. – 2004. – Vol. 171, № 2 I. – P. 59-63.

167. Shah, A. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. / A. Shah, A. J. R. Palmer, A. A. Klein. – Text: visual // British Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 38-43.

168. Sharma, J. B. Successful management of uterine incision hemorrhage in caesarean section with topical oxidized regenerated cellulose (Surgicel Nu Knit): A case report / J. B. Sharma, M. Malhotra – Text: visual // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2006. – Vol. 274, № 2. – P. 46-48.

169. Sharma, J. B. Laparoscopic oxidized cellulose (Surgicel) application for small uterine perforations / J. B. Sharma, M. Malhotra, P. Pundir. – Text: visual // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2003. – Vol. 83, № 3. – P. 50-57.

170. Spotnitz, W. D. Fibrin sealant: Past, present, and future: A brief review. / W. D. Spotnitz. – Text: visual // World Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 34, № 8. – P. 48-53.

171. Spotnitz, W. D. Hemostats, sealants, and adhesives: A practical guide for the surgeon. / W. D. Spotnitz. – Text: visual // American Surgeon. – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 32-37.

172. Standlee, A. G. Safety of 2-Octyl Cyanoacrylate in Spreader Grafting / A. G. Standlee, M. H. Hohman – Text: visual // Facial Plastic Surgery. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 102-108.

173. Study on the adsorption properties of multiplegeneration hyperbranched collagen fibers towards isolan-series acid dyes / F. Zhang, J. Liu, Y. Wu [et al.] – Text: visual // RSC Advances. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 22-30.

174. Sundaram, C. P. Evolution of hemostatic agents in surgical practice / C. P. Sundaram, A. C. Keenan – Text: visual // Indian Journal of Urology. – 2010. – Vol. 26. – P. 65-69.

175. Surgicel Nu-Knit hemostat for bleeding control of fragile sternum / H. Mair, I. Kaczmarek, M. Oberhoffer [et al.] – Text: visual // Journal of Thoracic and

Cardiovascular Surgery. – 2005. – Vol. 130, № 2. – P. 33-39.

176. Sutureless nerve repair with ECM bioscaffolds and laser-activated chitosan adhesive / N. J. Turner, S. A. Johnson, L. J. R. Foster, S. F. Badylak – Text: visual // Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials. – 2018. – Vol. 106, № 5. – P. 59-64.

177. Szpalski, M. An overview of blood-sparing techniques used in spine surgery during the perioperative period. / M. Szpalski, R. Gunzburg, B. Sztern. – Text: visual // European Spine Journal. – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 43-47

178. TachoSil use in abdominal surgery: a review / I. Di Carlo, Toro, Mannino, Reale – Text: visual // Journal of Blood Medicine. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 31-36.

179. The antibacterial effect of 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond®) skin adhesive / J. L. Rushbrook, G. White, L. Kidger [et al.] – Text: visual // Journal of Infection Prevention. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 25-31.

180. The chemistry of tissue adhesive materials. / P. J. M. Bouten, M. Zonjee, J. Bender [et al.]. – Text: visual // Progress in Polymer Science. – 2014. – Vol. 39, № 7. – P. 66-67.

181. The effect of chitosan (poly-n-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits / P. R. Klokkevold, H. Fukayama, E. C. Sung, C. N. Bertolami – Text: visual // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 1999. – Vol. 57, № 1. – P. 71-79.

182. The histopathological effects of reabsorbable polyethylene glycol hydrogel (Coseal) on epidural fibrosis in an experimental postlaminectomy model in rats. Turkish journal of medical sciences / E. Keskin, H. A. Aydın, M. Kalaycı [et al.] – Text: visual // Turkish journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 51(3). – P. 112–120.

183. The influence of intrinsic coagulation pathway on blood platelets activation by oxidized cellulose / P. Křížová, L. Mášová, J. Suttner [et al.] – Text: visual // Journal of Biomedical Materials Research - Part A. – 2007. – Vol. 82, № 2. – P. 43-49.

184. The safety and efficacy of Glubran 2 as biliostatic agent in liver resection / R. Patrone, V. Granata, A. Belli [et al.] – Text: visual // Infectious Agents and Cancer. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 30-34.

185. The use of a surgical sealant (CoSeal®) in cardiac and vascular

reconstructive surgery: An economic analysis / E. Buskens, M. J. Meijboom, H. Kooijman [et al.] – Text: visual // *Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 44-46.

186. The use of local agents: Bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. / C. Schonauer, E. Tessitore, G. Barbagallo [et al.]. – Text: visual // *European Spine Journal*. – 2004. – Vol. 13, № 7. – P. 22-23.

187. The use of TachoSil in children undergoing liver resection with or without segmental liver transplantation / D. Mirza, A. J. W. Millar, K. Sharif [et al.] – Text: visual // *European Journal of Pediatric Surgery*. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 22-28.

188. The using of sealants in pancreatic surgery: A Systematic Review. / F. Serra, I. Bonaduce, E. G. Rossi [et al.]. – Text: visual // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 64, № 8. – P. 65-70.

189. Tissue adhesives: From research to clinical translation. / A. Bal-Ozturk, B. Cecen, M. Avci-Adali [et al.]. – Text: visual // *Nano Today*. – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 77-79.

190. Tissue adhesives for traumatic lacerations: A systematic review of randomized controlled trials / K. J. Farion, M. H. Osmond, L. Hartling [et al.] – Text: visual // *Academic Emergency Medicine*. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 90-92.

191. Tissue reactions to polyethylene glycol and glutaraldehyde-based surgical sealants in a rabbit aorta model / P. Slezak, A. Klang, J. Ferguson [et al.] – Text: visual // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 20-27.

192. Tjandra, J. J. A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: A randomized trial / J. J. Tjandra, M. K. Y. Chan – Text: visual // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 230-232.

193. Tomizawa, Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: A review. / Y. Tomizawa. – Text: visual // *Journal of Artificial Organs*. – 2005. – Vol. 8, № 3. – P. 41-47.

194. Topical use of topical fibrin sealant can reduce the need for transfusion, total blood loss and the volume of drainage in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1489 patients. / J. Li, H. biao Li, X. cheng Zhai [et al.]. –

Text: visual // International Journal of Surgery – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 11-20.

195. Treatment of splenic injury during laparoscopic nephrectomy with BioGlue, a surgical adhesive / G. Biggs, J. Hafron, J. Feliciano, D. M. Hoenig – Text: visual // Urology. – 2005. – Vol. 66, № 4. – P. 61-65.

196. Treatment of suture line bleeding with a novel synthetic surgical sealant in a canine iliac PTFE graft model / A. Hill, T. D. Estridge, M. Maroney [et al.] – Text: visual // Journal of biomedical materials research. – 2001. – Vol. 58, № 3. – P. 308–312.

197. Trial of a novel synthetic sealant in preventing air leaks after lung resection / J. C. Wain, L. R. Kaiser, D. W. Johnstone [et al.] – Text: visual // Annals of Thoracic Surgery. – 2001. – Vol. 71, № 5. – P. 189-191.

198. Use of CoSeal in a patient with a left ventricular assist device / A. Cannata, C. Taglieri, C. F. Russo [et al.] – Text: visual // The Annals of thoracic surgery. – 2009. – Vol. 6. – P. 149–158.

199. Vascular effects of poly-N-acetylglucosamine in isolated rat aortic rings / Y. Ikeda, L. H. Young, J. N. Vournakis, A. M. Lefer – Text: visual // Journal of Surgical Research. – 2002. – Vol. 102, № 2. – P. 19-21.

200. Yesudasan, S. Recent advances in computational modeling of fibrin clot formation: A review. / S. Yesudasan, R. D. Averett. – Text: visual // Computational Biology and Chemistry. – 2019. – Vol. 83, № 4. – P. 4-9.

201. Yuan, H. A Biodegradable Antibacterial Nanocomposite Based on Oxidized Bacterial Nanocellulose for Rapid Hemostasis and Wound Healing / H. Yuan, L. Chen, F. F. Hong – Text: visual // ACS Applied Materials and Interfaces. – 2020. – Vol. 12., № 3. – P. 69-74.