

**Клинический опыт использования препарата «Гемоблок» в хирургии позвоночника.
Колесов С.В., Гринь А.А., Слияков Л.Ю., Морозова Н.С., Горбатьк Д.С.**

Список сокращений

ОЦК – объем циркулирующей крови

СЗП – свежемороженая плазма

Введение и обзор литературы

В настоящее время активно идет поиск эффективных гемостатических препаратов, которые могли бы применяться в различных хирургических областях медицины, начиная с общей (абдоминальной) хирургии и заканчивая травматологией и ортопедией. Одним из предложенных препаратов является «Гемоблок», разработанный Московским областным НИИ крови и производящийся по его лицензии. В настоящее время научно-клинический опыт использования данного гемостатического средства ограничен преимущественно работами из сферы общей (абдоминальной) хирургии. Также сообщается о единичных работах из сферы офтальмологии, акушерстве и гинекологии. (1–4)

Основным действующим веществом препарата «Гемоблок» является неполная серебряная соль полиакриловой кислоты, что обуславливает также бактерицидное и бактериостатическое действие препарата.

Механизм действия «Гемоблока» состоит из нескольких последовательных этапов. Вначале препарат связывается с белками плазмы крови (прежде всего альбумином), образуя полиакриловую матричную структуру с содержанием молекул альбумина в ячейках полиакриловой матрицы. (5) Указанная структура создает несколько слоев на поверхности раны, а ионы серебра восстанавливаются и оказывают бактерицидное действие. Полиакриловая матрица затем плазмолизируется, замещаясь фибрином.

Поляnceвым и соавт. (6) опубликованы результаты первого применения препарата «Гемоблок» при эндоскопическом гемостазе. В исследование вошли 20 пациентов в возрасте 25-67 лет. Было показано, что рецидив кровотечения наступил лишь у 3 пациентов. Сводные данные приведены в таб. 1. Послеоперационные осложнения, за исключением упомянутых рецидивов, не наблюдались.

Таблица 1. Результаты применения гемостатического средства «Гемоблок» при различных локализациях кровотечений. (По Поляnceву и соавт.)

Клинический диагноз	Тип кровотечения по Forrest	Количество пациентов	Рецидив кровотечения
Язва желудка	Ib	4	2
	IIa	4	0
	IIb	2	0
Эрозии желудка	-	2	0
Язва луковицы 12-перстной кишки	Ib	3	1
	IIb	2	0
Лейомиома с изъязвлением	-	1	0
Синдром Маллори-Вейса	-	2	0
Всего		20	3

Данные о применении препарата приводит также Андреев и соавт. (7). «Гемоблок» применялся у 26 пациентов, 11 из которых поступили с острым калькулезным холециститом, 15 – с острой спаечной непроходимостью кишечника. У 23 (88,5%) пациентов получен стойкий гемостатический эффект; у 3 пациентов отмечался рецидив кровотечения. У 2 из них кровотечение было купировано повторной экспозицией препарата в течение 4 мин, у 1 – потребовалось

повторное хирургическое вмешательство (кровотечение возникло в области ложа удаленного желчного пузыря). Осложнений в послеоперационном периоде, за исключением указанных рецидивов, не наблюдалось.

Наиболее масштабная из опубликованных работ представляет собой многоцентровое исследование, проведенное на базе 4 медицинских центров в различных регионах Российской Федерации (5). Всего в исследование вошли 89 пациентов общехирургического профиля, которым проводились как «открытые», так и лапароскопические операции на брюшной полости. Получены следующие данные по медицинским центрам:

- Клиника госпитальной хирургии ОБУЗ «Городская клиническая больница №4 г. Иваново» - 39 пациентов.

Таб. 2. Характер основного заболевания исследуемых больных (Городская клиническая больница №4 г. Иваново)

Основное заболевание	Количество больных	
	Абс.	%
ЖКБ. Острый калькулезный флегмонозный холецистит	11	28,2
ЖКБ. Острый калькулезный флегмонозный холецистит. Эмпиема желчного пузыря	12	30,7
ЖКБ. Острый калькулезный гангренозный холецистит	6	15,6
Острый флегмонозный бескаменный холецистит	1	2,5
Острый гангренозный бескаменный холецистит	1	2,5
Абсцесс печени	3	7,7
Рак желчного пузыря с метастазами в печень	1	2,5
Метастатическое поражение печени (рак слепой кишки, рак яичников)	4	10,3
<i>Всего</i>	39	100

Частота сопутствующих заболеваний среди пациентов указанной выборки составила: гипертоническая болезнь – 80,5%, ИБС – 75,4%, у больных женского пола – хроническая гинекологическая патология воспалительного генеза – 84,8%, мужского – доброкачественная гиперплазия предстательной железы – 46,9%.

У всех пациентов удалось достичь устойчивого гемостаза. Препарат применялся следующим образом: при открытой операции «Гемоблок» (25-50 мл) наносился на среднюю салфетку, которая накладывалась на осушенную сухой салфеткой рану. Экспозиция составила 2-3 мин.

- Хирургический центр НУЗ ЦКБ №1 ОАО РЖД (г.Москва). Количество пациентов – 27, возраст от 30 до 76 лет. У 16 человек диагностирована онкологическая патология (распространенный рак), у 11 - острая хирургическая патология со стороны органов брюшной полости, магистральных сосудов и костей скелета.
 - У 23 пациентов «Гемоблок» оказался эффективен.
 - У 2 – возник рецидив кровотечения, потребовавший у 1 пациента ревизионного хирургического вмешательства, у 1 – повторного введения препарата с экспозицией 5 минут.

○ У 2 пациентов «Гемоблок» оказался неэффективен: у 1 пациента – при септическом шоке на фоне хронического холангита при низком и неустойчивом давлении продолжалось кровотечение из спаек брюшной полости, остановлено марлевыми тампонами и пластинками «Тахокомб»; у 1 – кровотечение продолжалось из мочеточника по причине его сообщения с аневризмой аорты, что потребовало повторного вмешательства.

• Отделение эндоскопии ГБУЗ ОКБ №3, г. Челябинск. В исследование вошло 11 пациентов мужского пола от 46 до 77 лет, информация о них предоставлена в таб. 3. Рецидивов кровотечения не было, авторы делают вывод об успешности данной методики. Следует отметить, что во всех случаях гемостаз был эндоскопическим с введением препарата через эндоскоп.

Таб. 3. Результаты эндоскопического гемостаза (ГБУЗ ОКБ №3)

Тип кровотечения	Диагноз	Количество больных	Наличие рецидива кровотечения
1В	Острая язва 12-перстной кишки	2	—
	Химический ожог пищевода	1	—
11В	Острая язва желудка	1	—
	Эрозивный эзофагит	—	—
	Химический ожог пищевода	2	—
	Синдром Маллори—Вейса	1	—
	Хроническая язва желудка	1	—
	Острая язва 12-перстной кишки	1	—
<i>Итого</i>		11	—

• Отделение эндоскопии Центральной районной больницы, г.Кинешма, Ивановская область. «Гемоблок» назначался 12 пациентам, во всех случаях рецидива кровотечения не было. В качестве контрольной группы, по сообщению авторов, выступили пациенты с теми же нозологиями, которым назначался гемостатический препарат «Капрофер». Результаты приведены в таблице 4. Гемостаз также был эндоскопическим у всех пациентов.

Таблица 4. Результаты эндоскопического гемостаза (Отделение эндоскопии Центральной районной больницы, г.Кинешма, Ивановская область)

Диагноз	Капрофер	Наличие рецидива	Гемоблок	Наличие рецидива
Острая язва 12-перстной кишки	2	—	2	—
Острая язва желудка	2	—	2	—
Химический ожог пищевода	1	—	1	—
Эрозивный эзофагит	2	—	2	—

Синдром Маллори—Вейса	3	1	3	—
Рак желудка	2	1	2	—
<i>Итого</i>	12	2	12	—

Чикаевым и соавт. (8) опубликована работа об аспектах профилактики сером у пациентов, оперированных по поводу грыж передней брюшной стенки. Авторы указывают, что в послеоперационном периоде у пациентов, у которых интраоперационно применялся «Гемоблок» в качестве местного гемостатика после основного этапа операции (перед ушиванием операционной раны), объем раневого отделяемого был больше, чем у пациентов, не получавших данный препарат: соответственно 10 мл/сут и 30-40 мл/сут. Дренажи в «контрольной» группе также удалялись позднее: на 3-е сутки и на 5-6-е сутки соответственно. Авторами сделан вывод об эффективности «Гемоблока».

Как указывалось выше, на момент составления данного обзора вопрос о применении препарата «Гемоблок» в травматологии и ортопедии в литературе не освещен. Поиск в сентябре 2018 года по ключевым словам «травматология», «ортопедия», «эндопротезирование», «острая травма» и другим терминам, а также названию препарата, результатов не дал. Очевидно, применение «Гемоблока» в травматологии и ортопедии в настоящее время не изучено. Отчасти это связано с тем, что в данной специальности разработаны весьма малотравматичные оперативные доступы, и выполнение оперативного вмешательства, в особенности планового, сопровождается минимальной потерей крови, которая часто компенсируется за счет резервов организма у абсолютного большинства пациентов (за исключением оперативных вмешательств по поводу значительных повреждений, сопровождаемых значительной потерей ОЦК). По данной причине многие травматологи-ортопеды не считают актуальным специальный поиск и разработку дополнительных гемостатических средств, за исключением коллег, проводящих операции с заведомо значительной потерей крови (например, тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава).

В вертебрологии, между тем, ситуация несколько отличается от «общетравматологической». К настоящему моменту предложено два основных типа доступов к позвоночному столбу. Передними доступами владеет весьма ограниченное число вертебрологов, к тому же из-за анатомических особенностей их возможно применить не на всех уровнях – например, тораколюмбальный доступ позволяет оперировать на телах позвонков только от Th8 до L5 (9). Задние доступы технически проще для большинства специалистов и применимы на всех уровнях, охватывая анатомические структуры от затылочной кости и краниовертебрального перехода до крестца, однако такие доступы связаны с большей потерей крови в ходе выполнения. Причиной этого является необходимость отделения от костных структур значительных мышечных массивов (10). При воздействии на данные массивы инструментами (ранорасширители, крючки, зеркала, электрокоагулятор) неизбежно возникают локальные кровотечения из сосудов мелкого калибра, имеющие, как правило, небольшой объем, но, безусловно, требующие остановки. Другим интраоперационным осложнением является повреждение сегментарных артерий, отходящих от позвоночного столба, возникающее, по нашим наблюдениям, достаточно редко. Общей особенностью вышеуказанных кровотечений являются невозможность лигирования поврежденных сосудов и их расположение в труднодоступных местах операционной раны, что ограничивает выбор гемостатических средств, доступных хирургу. Как правило, в распоряжении оперирующего остаются использование коагулятора, временное пережатие мышечных тканей (вместе с лежащим в их глубине сосудом) пинцетом либо зажимом, тампонада раны марлевым материалом и применение средств, не являющихся специфическими гемостатиками (3%-ный раствор перекиси водорода). Гемостатическая губка, согласно нашему опыту, не всегда может

быть эффективно применена, так как остается вопрос ее надежной фиксации на месте кровотечения, без чего ее эффект будет сведен к минимуму.

Отдельно стоит вопрос о ревизионных вмешательствах на позвоночнике. Такие операции сопровождаются большей потерей крови и временем операции, что требует дополнительной подготовки со стороны нейромониторинга, анестезиологического пособия и других аспектов, включая заготовку большого объема донорской крови или реинфузионных систем, например cell-saver (11). С точки зрения хирургической техники при таких операциях необходимо разделять и затем соединять большое количество рубцовых тканей, имеющих не только хорошее кровоснабжение, но и сниженные (в сравнении с «исходными» мышечными тканями) механические свойства – прочность и эластичность.

Таким образом, вертебрология остается той областью травматологии и ортопедии, в которой весьма актуален вопрос поиска новых гемостатических препаратов, к которым предъявляются следующие требования:

- Локальное действие (например, при аппликации салфетки с гемостатиком на кровоточащий сосуд в операционной ране)
- Отсутствие генерализованного влияния на систему гемостаза
- Выраженный гемостатический эффект при переносимости пациентами (отсутствии аллергических реакций) и отсутствии токсичности.

Дополнительным требованием к гемостатическому препарату является выраженный эффект в условиях гемодилюции и, как следствие, снижения концентрации факторов свертывания (а также белков плазмы крови в целом) в крови. Указанная ситуация может наблюдаться при большой потере крови и/или затяжном течении вертебрологических операций, когда приходится восполнять ОЦК не только за счет эритроцитарных и плазменных компонентов, но и за счет инфузионных растворов (как кристаллоидов, так и коллоидов).

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное мультицентровое исследование на базе трех клинических центров:

- ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ,
- на клинических базах кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
- ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

В исследовании участвовало 180 человек в возрасте от 20 до 80 лет обеих половых принадлежностей. Критерии включения были следующие: многоуровневый стеноз позвоночного канала до 3 уровней, непротяженная фиксация при дегенеративном сколиозе, перелом позвоночника, требующий фиксации минимум 3-х позвонков. При наличии сопутствующего хронического инфекционного или опухолевого заболевания пациент в исследование не включался.

Все пациенты были разделены на две группы (основная и контрольная) по 90 человек в каждой.

Всем пациентам проводилось декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства с использованием транспедикулярных фиксирующих систем из заднего срединного доступа. Интраоперационная методика в основной группе была следующая: нанесение раствора на раневую поверхность посредством промоченной салфетки или орошение раствором раневой поверхности. Время экспозиции составляла от 2 до 5 минут. Эффективность применения препарата Гемоблок оценивалось через 5 минут. Препарат наносился 2 раза (во время доступа, а также перед зашиванием). В контрольной группе гемостаз осуществлялся следующим образом: посредством гемостатической губки и 3% раствора пероксида водорода. Также в обеих группах на различных этапах оперативного вмешательства была применена электрокоагуляция (моно- и биполярная).

Результаты и обсуждение

№	Опыт		Контроль			Опыт		Контроль			Опыт		Контроль	
	Интраоперационно	После операции	Интраоперационно	После операции		Интраоперационно	После операции	Интраоперационно	После операции		Интраоперационно	После операции	Интраоперационно	После операции
1	320	50	430	100	31	250	100	550	150	61	100	90	240	125
2	450	150	550	80	32	200	50	350	120	62	110	80	280	165
3	270	50	380	250	33	150	50	300	100	63	120	70	230	140
4	630	100	470	100	34	250	120	700	200	64	130	85	310	150
5	500	30	600	80	35	100	50	300	100	65	100	90	220	200
6	420	60	720	150	36	150	50	550	170	66	90	85	230	180
7	300	200	440	100	37	100	70	450	200	67	125	80	250	170
8	720	400	650	400	38	150	50	300	100	68	130	90	300	190
9	350	20	730	250	39	170	100	350	150	69	115	70	290	150
10	400	50	450	70	40	120	50	370	120	70	110	70	210	150
11	550	70	400	50	41	180	100	300	100	71	105	80	200	140
12	890	150	370	50	42	200	100	370	150	72	95	90	330	180
13	350	80	950	200	43	250	100	450	150	73	100	85	320	170
14	400	50	810	100	44	150	50	550	200	74	135	75	290	200
15	250	20	550	120	45	180	80	300	120	75	100	90	410	190
16	500	200	600	70	46	120	70	370	100	76	180	90	400	180
17	380	50	440	30	47	280	100	290	100	77	200	115	380	205
18	600	70	350	40	48	200	100	250	150	78	190	105	370	145
19	450	40	400	100	49	150	90	270	100	79	175	95	380	200
20	430	80	510	90	50	150	70	350	170	80	180	90	400	155
21	350	30	550	20	51	300	100	300	150	81	170	100	290	165
22	540	100	480	100	52	150	50	290	180	82	180	105	280	195
23	450	50	420	80	53	130	80	300	170	83	175	75	310	205
24	400	30	570	140	54	200	70	450	150	84	185	70	320	210
25	350	20	550	100	55	100	50	600	200	85	150	85	300	180
26	500	50	610	600	56	150	70	800	2508	86	200	95	208	130
27	670	90	750	180	57	280	100	220	140	87	210	100	250	190
28	300	30	500	200	58	150	50	270	100	88	180	95	315	205
29	350	50	550	100	59	100	50	190	100	89	185	110	280	210
30	430	70	390	80	60	250	80	350	150	90	190	85	240	195

Таблица 5. Результаты по кровопотере в основной и контрольной группах. Данные пациентов разделены (полужирные линии) на 3 столбца для удобства работы.

Данные описательной статистики:

• Интраоперационная потеря крови, мл ($M \pm \sigma$) : опытная группа – $258,06 \pm 164,514$, контроль – $405,48 \pm 157,954$. Различия **достоверные** ($p < 0,05$), если считать по t-критерию Стьюдента.

• Послеоперационная потеря крови, мл ($M \pm \sigma$) : опытная группа – $81,50 \pm 77,046$, контроль – $151,56 \pm 74,745$. Различия **достоверные** ($p < 0,05$), если считать по t-критерию Стьюдента.

Перепроверка различий по непараметрическим критериям:

- Медианный критерий для независимых выборок
- U-критерий Манна-Уитни
- Критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок
- То есть статистически достоверные различия между:

p	Медианный критерий для независимых выборок	U-критерий Манна-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Интраоперационная потеря крови	0,039	0,008	0,034
Послеоперационная потеря крови	0,009	0,003	0,007

Получены **достоверные** ($p < 0,05$) различия по всем указанным критериям между группами как для интраоперационной потери крови, так и для послеоперационной (по дренажам).

Однако как указано выше, при операциях на позвоночнике, сопровождающихся большой потерей крови, вероятно некоторая интраоперационная гемодилюция за счет замещения ОЦК не только компонентами донорской либо аутологической крови, но также и инфузионными растворами. Так как эффективность применения препарата «Гемоблок» напрямую зависит от концентрации альбумина, а не факторов свертывания крови, целесообразно вводить пациентам альбумин внутривенно капельно, пропорционально интраоперационной потере крови.

Расчет необходимого количества «альбуминовой поддержки»

В случае, если интраоперационная потеря крови составляет $V_{кр}$ мл, то собственно плазмы (в мл) будет потеряно:

$$V_{\text{плазмы}} = (1 - Ht) \times V_{\text{кр}} \quad (1),$$

где Ht – гематокрит, измеренный в ходе предоперационного обследования, $V_{\text{плазмы}}$ – объем потерянной плазмы в миллилитрах.

Добавив в формулу (1) коэффициент, соответствующий целевой концентрации альбумина, получаем выражение для массы требуемого для переливания альбумина в граммах чистого вещества:

$$m_{\text{Alb}} = A \times (1 - Ht) \times V_{\text{кр}} \quad (2),$$

где A – «целевое» содержание (концентрация) альбумина в плазме крови для данного пациента, например, $A = 55$ мг/мл (что эквивалентно 55 г/л). В настоящее время фармакологическая промышленность выпускает 10%-ный раствор альбумина для внутривенного капельного введения; объем готового препарата будет равен

$$V_{\text{препарата, мл}} = \frac{A \times (1 - Ht) \times V_{\text{кр}}}{\omega_{alb}} = \frac{A \times (1 - Ht) \times V_{\text{кр}}}{0,1} = 10 \times A \times (1 - Ht) \times V_{\text{кр}}$$

(3),

где ω_{alb} – содержание (массовая доля) альбумина в инфузионном растворе.

В данных формулах намеренно не указываются «стандартные» значения гематокрита и «целевого» содержания альбумина в плазме крови, так как эти параметры могут широко варьироваться в зависимости от данных конкретного пациента. Так, по данным некоторых авторов, нормальное значение гематокрита может варьироваться в пределах 33-43% у женщин и 39-49% у мужчин, а альбумина – 59-72% от общего белка сыворотки плазмы, в свою очередь, имеющего нормальные значения от 65 до 85 г/л. (12) Также следует учитывать, что из общего объема интраоперационной потери плазмы (формула (1)) следует вычесть объем переливаемой СЗП ($V_{\text{СЗП}}$), замещающей, кроме прочих белков, и альбумин. С учетом данного параметра общая формула (3) будет выглядеть так:

$$V_{\text{препарата, мл}} = \frac{A \times ((1 - Ht) \times V_{\text{кр}} - V_{\text{СЗП}})}{\omega_{alb}}$$

(4),

а для 10% раствора, наиболее часто используемого, соответственно

$$V_{\text{препарата, мл}} = \frac{A \times ((1 - Ht) \times V_{\text{кр}} - V_{\text{СЗП}})}{\omega_{alb}} = \frac{A \times ((1 - Ht) \times V_{\text{кр}} - V_{\text{СЗП}})}{0,1} = 10 \times A \times ((1 - Ht) \times V_{\text{кр}} - V_{\text{СЗП}})$$

(5).

Заключение. В данном исследовании результаты представлены без распределения пациентов на подгруппы с учётом ряда факторов, влияющих на степень кровопотери: травматичность выполняемых манипуляций, хирургический опыт врача, уровень артериального давления в ходе оперативного вмешательства, приём антикоагулянтов и прочее. Однако учитывая, что пациенты не распределялись специально, можно говорить об однообразной медико-социальной характеристики исследуемых групп. Даже с учётом того, что в контрольной группе также применялись различные методы гемостаза, объём кровопотери в основной группе достоверно меньше.

Таким образом, можно сделать **выводы**:

1. Использование препарата «Гемоблок» эффективно в вертебрологии для уменьшения объёма кровопотери;
2. В условиях гемодилюции необходимо применение альбуминовой поддержки и увеличение времени экспозиции при использовании данного препарата.

Список литературы

1. Катаев МГ, Захарова МА. Опыт применения гемостатического средства местного действия «Гемоблок» в офтальмопластике. Современные технологии в офтальмологии. 2018;3:155–6.
2. Орлов ПС, Предыбайлов ЮС, Иванова ТВ. Опыт применения препарата «Гемоблок» для эндоскопического гемостаза при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта. Альманах Института хирургии им АВ Вишневского. 2017;2:287.
3. Ташукожаева ДТ, Салов ИА, Маршалов ДВ. Опыт применения местного гемостатика «Гемоблок» при лечении кровотечений из опухоли шейки матки. In: Материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». 2017. р. 32–4.
4. Терещенко СГ, Плоткин АВ, Мечева ЛВ. Эндоскопическое применение гемостатического средства «Гемоблок» в комплексном лечении гастродуоденальных язвенных кровотечений. Хирург. 2017;4:13–21.
5. Plotkin A V, Voronova G V, Menglet KA. Оценка эффективности гемостатического действия препарата «Гемоблок» при полостных и лапароскопических вмешательствах. мультицентровые клинические исследования. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(1):56–61.
6. Полянцева АА, Каплунова ЕВ, Карпенко СН, Линченко АМ, Polyantsev AA, Kaplunova E V, et al. Первый опыт клинического применения гемостатического средства «Гемоблок» при эндоскопическом гемостазе. 2015;2(54).
7. Андреев АИ, Ибрагимов РА, Кузнецов МВ, Фатыхов АМ, Анисимов АЮ. Опыт клинического применения гемостатического средства «Гемоблок» в хирургической практике. Казанский медицинский журнал. 2015;96(3):451–5.
8. Чикаев ВФ, Галаяудинов ФШ, Кузнецов МВ, Бондарев ЮВ. Интраоперационная профилактика сером у пациентов, оперированных по поводу грыж передней брюшной стенки по неотложной помощи. Вестник сов. 2015;8:101–4.
9. Колесов СВ. Хирургия деформаций позвоночника. Москва: Авторская Академия; 2014. 272 р.
10. Неттер Ф. Атлас анатомии человека. РИД Элсивер; 2008. 624 р.
11. Lenke LG, Boachie-Adjei O, Wang Y. Остеотомия позвоночника. Кулешов АА, Ветрилэ МС, Миронов СП, editors. Москва: БИНОМ; 2016. 232 р.
12. Renz-Polster H, Krautzig S. Innere Medizin. Basislehrbuch. 5th ed. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2013. 1202 р.