

Article

МЕТОДЫ ГЕМОСТАЗА В НЕЙРОХИРУРГИИ (обзор литературы)

Мамадалиев А.Р.¹ Мамадалиев А.Б.² 

1. Андижанский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Андижан, Узбекистан.

2. Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан.

Абстракт. Несмотря на изученность проблемы интраоперационного гемостаза, данный аспект хирургии остается актуальной по сей день в силу множества недостатков предложенных методик. В данной статье нами рассмотрены методы гемостаза, их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: местные гемостатики, интраоперационный гемостаз, черепно-мозговая травма, внутричерепная гематома, химический гемостаз.

У проблемы локального гемостаза богатая история, которая берет свое начало в Древнем Египте когда для остановки кровотечения использовали термические методы. Древние египтяне также первыми применили химический гемостаз (смесь воска, жира и ячменя). Целители Древней Греции прикладывали кровоостанавливающие травы к боевым ранам. В конце восемнадцатого века Carnot разработал и предложил использовать желатин. В 1892 году Horsley использовал препарат, который назывался «костный воск». В состав которого входили пчелиный воск, салициловая кислота и миндальное масло. Он использовал его для остановки массивного кровотечения из черепа собак в своих экспериментах. Впоследствии его использование было расширено в нейрохирургии, в кардиохирургии для гемостаза при стернотомии и в ортопедической хирургии.

Cushing и Bovie в 1920-х годах использовали электрическую коагуляцию. В 1909 году Bergel впервые использовал фибрин для местного гемостаза. Frantz предложил использовать окисленную целлюлозу в 1942 году, а уже в 1960 году была разработана окисленная регенерированная целлюлоза. В 1970 году Hait разработал микрофибриллярный коллаген из бычьей кожи. Фибриновый герметик, полученный из очищенного тромбина был одобрен для применения в клинике в 1998 г. В том же году цианоакрилаты были приняты и внедрены в клиническую практику [1].

Костный воск является представителем физических агентов. Это податливый материал, действие которого основано на физических, а не на биохимических свойствах: барьер и тампонада. Он способствует образованию тромбов, останавливая приток крови из поврежденных сосудов в кость. По сравнению с составом Horsley на основе неадсорбируемого пчелиного воска, современный костный воск содержит 30% парафина в качестве смягчающего агента и 12% изопропилпальмитата. Благодаря своему составу он нерастворим и остается в месте имплантации в течение длительного времени, если не на неопределенный срок [2, 3].

Костный воск следует использовать сразу после

извлечения из упаковки, и его следует размягчить до желаемой консистенции перед нанесением путем формования пальцами. Обычно считается, что оптимальная рабочая температура костного воска составляет 21–23 °C. [4].

В нейрохирургии костный воск постепенно стал основой гемостаза, защищая кровоточащую поверхность кости и останавливая кровотечение из эмиссарных и диплоических вен. Со временем его эффективность была подтверждена несколькими клиническими исследованиями, что расширило возможности его применения. В хирургии черепа может использоваться в качестве защиты окружающих тканей во время его сверления. Он оказался эффективным в предотвращении утечки спинномозговой жидкости, если его использовать поверх пластики основания черепа, а также облитерировать лакуны и воздушные ячейки сосцевидного отростка [5, 6].

Желатин изготавливаются из очищенного желатина, полученного из кожи свиньи, данная субстанция очень гигроскопична, прочно связывается с поверхностями, образуя влажную сетку, которая поглощает кровь. В конце каскада коагуляции они оставляют слой концентрированных коагулянтов, что позволяет плазме просачиваться через них. Следовательно, у желатина есть два общих механизма: контактная активация и агрегация тромбоцитов. Хотя он получен от животных, в значительной степени он считается инертным. Желатин использовать нейтральной среде, если планируется локальное применение тромбина и других биологических агентов для усиления гемостаза. Рассасывание происходит в течение 4–6 недель. Желатиновые губки поглощают от 35–45 раз больше собственного веса. В связи с чем желатиновые губки показаны как при хирургических вмешательствах на черепе, так и на позвоночнике для облегчения контроля капиллярного, венозного и артериального кровотечения. в случаях, когда лигирование или другие традиционные методы оказываются нецелесообразными или неэффективными и когда использование нерассасывающегося материала не рекомендуется. Время достижения гемостаза составляет

около 5–10 мин. [6, 7]

Желатин широко применяется в нейрохирургии для остановки кровотечения. В хирургии черепа его используют для достижения паренхиматозного гемостаза и герметизации. В литературе сообщается об эффективности и надежности желатина в комбинации с тефлоном во время микрососудистой декомпрессии. В хирургии позвоночника он также применяется для предотвращения образования рубцов при использовании после ламинэктомии в качестве промежуточной мембраны [8].

Окисленная регенерированная целлюлоза также обеспечивает гемостаз, снижая pH и действуя как щелочь, вызывая коагуляционный некроз, искусственные сгустки и тампонаду. Образующийся сгусток имеет коричневатый цвет из-за продукции кислого гематина. Кроме того, это свойство приводит к инактивации биологически активных гемостатических средств, что ограничивает их одновременное применение [8, 2].

Низкий pH оказывает определенное и значительное бактериостатическое действие на широкий спектр патогенных организмов как *in vivo*, так и *in vitro*. Антисептическая активность проявляется в отношении грамположительных, грамотрицательных и устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, включая метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), *S. epidermidis* (MRSE), ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE) и пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*. Более того, доказано преимущество окисленной целлюлозы перед микрофибриллярным коллагеном и желатиновой губкой с точки зрения инфицирования [3, 9].

Современные продукты на основе восстановленной окисленной целлюлозы производятся из древесины или хлопковых волокон, окисленных закисью азота. Она выпускается в различных формах в виде сетчатых листов, фибриллярных пучков, марли, губок и тканых полосок, обеспечивая превосходное удобство в обращении и универсальность применения, не прилипая к хирургическим инструментам. Прижигание и отсасывание можно проводить непосредственно через материал, что может помочь выявить источник кровотечения [10].

Так же применение окисленной целлюлозы не дает ожидаемого гемостатического эффекта при приеме пациентом антикоагулянтов [2].

Микрофибриллярный коллаген получают из бычьей кожи или волокон лошадиного или козьего коллагена с целью создания поверхности для адгезии тромбоцитов и облегчения их агрегации, дегрануляции и образования тромбов. Кровоостанавливающие свойства коллагена также улучшаются за счет его сильной адгезии к кровоточащим тканям, где он блокирует поврежденные сосуды, оставаясь плотно связанным с раной даже после остановки кровотечения. В 2012 году Тесситоре и соавт. исследовали влияние коллагенового флиса и окисленной целлюлозы на экспериментальное геморрагическое повреждение головного мозга у крыс, продемонстрировав их эффективность по сравнению с плацебо [11].

После нанесения поверхность остается чистой и

сухой, а не набухает, как это происходит при использовании желатина. Гемостаз завершается через 2–5 мин, а рассасывание происходит в течение 8–10 недель. Микрофибриллярный коллаген доказал свою эффективность у пациентов, получающих полную антикоагулянтную терапию гепарином, но не обладает известными бактериостатическими свойствами. Его можно приготовить в виде порошка, пластыря или губки. [2, 10].

Микропористые полисахаридные гемосферы (МПГ) представляют собой частицы, полученные из биологически инертных растительных полисахаридов (картофельный крахмал). Механизм их действия заключается в всасывании жидких компонентов крови и концентрации тромбоцитов и факторов свертывания. Компоненты крови и белки образуют на поверхности частиц гелевую матрицу, что приводит к ускоренному свертыванию крови, поскольку этот механизм не зависит от показателей свертываемости крови пациента. Клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность МПГ. Он не содержит компонентов животного или человеческого происхождения и, следовательно, является биосовместимым, апирогенным, рассасывание происходит в течение 24–48 часов. [1, 6].

Активные биологические агенты на основе тромбина, которые можно получить из крупного рогатого скота, человеческой плазмы или путем рекомбинантных технологий. Эти вещества действуют посредством активации фактора V, фактора VIII и фактора XI; ускоряя превращение фибриногена в фибриновый сгусток; и стимулируя процессы агрегации и адгезии тромбоцитов. Их эффективность прямо пропорциональна концентрации тромбина. Однако первоначально источником получения тромбина была бычья кровь. Хотя он и доказал свою эффективность в достижении гемостаза, но также не лишен побочных эффектов и осложнений, а именно образования антител к бычьему тромбину, удлиняющих тромбиновое время, что приводит как к кровотечениям, так и к тромботическим реакциям. В связи с чем был разработан препарат из человеческого тромбина. Но его хранение в замороженном виде при температуре 2–8°C только в течение 24 ч, при комнатной температуре (20–25°C) в течение 1 ч или при 37°C не более 10 мин. Его нельзя повторно заморозить. Разработка рекомбинантного человеческого тромбина обеспечивает источник тромбина, лишенный риска образования антител, характерного для бычьего тромбина, или теоретического риска передачи вируса с тромбином человеческого происхождения. Его можно хранить в лиофилизированном виде при комнатной температуре и перед использованием восстановить с помощью физиологического раствора [9].

В последнее время разрабатываются и широко применяются комплексные гемостатики включающие в себя несколько активных агентов с различным механизмом действия. Гемостатическая матрица, включающая частицы желатина и тромбин. Это позволяет создать стабильный фибриновый матрикс и сгусток за счет желатиновых частиц, извлеченные из бычьей кожи, которые набухают, создавая эффект тампонады и покрывая

неровные поверхности, а тромбин активирует FV, FVIII, FXIII и тромбоциты и превращает фибриноген в мономеры фибрина, ускоряя образование тромба. Кроме того, тромбин действует в терминальной части каскада коагуляции, оставаясь эффективным, несмотря на дефицит факторов свертывания крови или дисфункцию тромбоцитов [12].

Данную форму комбинированных гемостатиков используют в нейрохирургии в качестве вспомогательного метода для иссечения артериовенозных мальформаций, для остановки кровотечения при операциях по поводу разрыва аневризмы и внутримозговых кровоизлияний, для лечения аневризматических костных кист, для достижения эпидурального гемостаза как в спинальной, так и в краниальной хирургии, для получения гемостаза во время и после внутричерепной и спинальной биопсии или удаления опухоли, а также при нейроэндоскопической и эндоскопической эндоназальной хирургии [7, 8].

Фибриновые герметики особенно эффективны для профилактики кровотечения. В этой ситуации фибриноген может полимеризоваться до того, как артериальное давление усилит местный кровоток в зоне оперативного вмешательства. При использовании во время кровотечения следует приложить небольшое давление в области кровотечения, чтобы обеспечить полимеризацию.

В нейрохирургии используется третье поколение фибринового герметика. Его состав был несколько изменен, так в нем отсутствует бычий тромбин, который заменен на человеческий, и удален апротинин, так как он может вызывать иммунную реакцию вплоть до анафилактического шока. При нанесении на кровоточащие ткани он запускает заключительный этап естественного каскада коагуляции, создавая фибриновый сгусток в месте нанесения. Его применяют в широких диапазонах начиная от облитерации эпидурального пространства до герметизации твердой мозговой оболочки для предотвращения утечки спинномозговой жидкости при операциях на позвоночнике и черепе [6]. Он эффективен как при изолированном применении так и в сочетании с другими кровоостанавливающими средствами для достижения гемостаза после удаления глубоко расположенных поражений и для герметизации камер желудочков головного мозга после их вскрытия. Для транспозиции сосудов без швов при декомпрессии микрососудов авторы использовали фибриновый клей, его эффективные свойства были использованы в качестве усиления при реконструкции сосудов в эндоскопических эндоназальных операциях, при реконструкции селлярной диафрагмы и окклюзии интеркавернозного синуса [4, 6].

Цианоакрилат представляет собой синтетический герметик, изготовленный из жидких мономеров, которые быстро образуют полимеры в присутствии воды, обеспечивая поверхность, связывающую ткани, таким образом создавая физический барьер, предотвращающий дальнейшее кровотечение или утечку жидкости. Они идентифицируются по длине их боковой цепи, которая связана со скоростью их абсорбции и токсичностью. Кроме того, цианоакрилатная пленка

действует как микробный барьер, снижая риск инфицирования [4, 5].

Жидкое соединение хранится при комнатной температуре, в капсуле которую перед применением раздавливают. Нажатие спускового крючка на канюле доставки активирует раствор, который течет через пористый диск, содержащий активатор [7]. После активации продукт необходимо нанести в течение 5 минут, тонким слоем на кровоточащую поверхность. Рекомендуются осторожное обращение, так как этот жидкий клей прочно прилипает к большинству поверхностей, включая инструменты, хирургические перчатки и прилегающие ткани. Их применение в нейрохирургии включает в себя закрытие ран при спинальных операциях, герметизацию дефектов твердой мозговой оболочки в краниальной, орбитальной и спинальной хирургиях, предотвращение утечки спинномозговой жидкости и внутрисосудистую окклюзию [5].

Транексамовая кислота представляет собой синтетический антифибринолитический аналог лизина, который ингибирует активацию плазминогена до пламина; в высоких концентрациях он блокирует плазмин, тем самым ингибируя растворение сгустков фибрина [6]. В хирургии внутривенное введение транексамовой кислоты сопряжено с потенциальными тромбогенными рисками и почечной недостаточностью, хотя местное применение транексамовой кислоты можно считать хорошей альтернативой [11]. Исследования показывают, что транексамовую кислоту можно успешно использовать при черепно-мозговой травме, чтобы избежать кровотечения или повторного кровотечения; однако было показано, что это может увеличить вероятность инсульта [2, 12].

Хитозан представляет собой полисахарид, полученный в результате деацетилирования и полимеризации хитина. Было доказано, что он является биосовместимым гемостатическим средством, способным останавливать диффузное капиллярное кровотечение из тканей головного мозга. В действительности гемостатический механизм хитозана не зависит от физиологического каскада свертывания крови, поскольку способствует образованию тромба даже в дефибрированной или гепаринизированной крови за счет взаимодействия противоположных электрических зарядов клеточных мембран эритроцитов и тромбоцитов и аминогрупп хитозана. [6, 9]. Несмотря на общий профиль безопасности, использование хитозана в нейрохирургии ограничено из-за недостаточности данных о его эффективности и безопасности в отношении нервной ткани. Хитозан был протестирован в форме геля (геля хитозан-декстран) на животных моделях для оценки его эффективности в контроле диффузного капиллярного кровотечения при повреждении паренхимы головного мозга с удовлетворительными результатами. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения безопасности и эффективности хитозана в нейрохирургии [6, 7].

Заключение.

В настоящее время на рынке представлено множество видов местных гемостатических средств с различными физическими и химическими свойствами. С

каждым годом свойства данных субстанции улучшаются, разрабатываются комбинированные средства исключающие антигенную реакцию, позволяющие добиться гемостаза за короткое время, легко доставить субстанцию в труднодоступные зоны операционной раны.

Однако некоторые недостатки доставляют проблему при их применении. Так гемосферы прилипают к перчаткам или хирургическим инструментам больше, чем к месту кровотечения, требуя замены и замедляя время операции. Текущие агенты непрозрачны, так же тяжело удалить излишки нанесенного средства после достижения гемостаза. Многие гемостатики имеют высокую плотность при МСКТ на снимках их часто можно принять за гематому. Пластичность костного воска часто неадекватна, и его размещение может оказаться затруднительным с помощью диссектора или пальца. Цвет цианоакрилата (синий) не позволяет сразу визуализировать покрытые структуры после его нанесения. Транексамовая кислота как оказалась потенциально нейротоксична.

В связи с вышеизложенным, можно заявить, что вопрос о создании локального гемостатического средства, который был бы лишен многих недостатков их предыдущих поколений для использования повседневной нейрохирургической практике на черепе и позвоночнике является актуальным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Leisz, S.; Trutschel, M.L.; Mäder, K.; Scheller, C.; Strauss, C.; Simmermacher, S. Tabotamp®, respectively, Surgicel®, increases the cell death of neuronal and glial cells in vitro. *Materials (Basel)*. 2020, 13, 10.3390/ma13112453.
2. Dewan, M.C.; Rattani, A.; Gupta, S.; Baticulon, R.E.; Hung, Y.-C.; Punchak, M.; Agrawal, A.; Adeleye, A.O.; Shrivastava, M.G.; Rubiano, A.M.; et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2018, 130, 1080–1097.
3. Giammalva G.R., Iacopino D.G., Graziano F., Somma T., Maugeri R. Letter to the Editor regarding “gelatin paste as an alternative cost-effective hemostatic agent in cranial surgery: doing more with less”. *World Neurosurg.* 2019; 126: 701
4. Ismailoglu O., Kizilay Z., Kahraman Cetin N., Topcu A., Berber O. Effect of curcumin on the formation of epidural fibrosis in an experimental laminectomy model in rats. *Turk Neurosurg.* 2019; 29: 440-444 <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.24773-18.1>
5. Brückner T, Schamel M, Kübler AC, Groll J, Gbureck U (2016) Novel bone wax based on poly(ethylene glycol)-calcium phosphate cement mixtures. *Acta Biomater* 33:252–263
6. Pavliuk B., Chubka M., Hroshovyi T., Stechyshyn I. Characteristics of structured medical hemostatic sponges as a medical devices for stop bleeding and for close the wound. *Pol Merkur Lek.* 2020; 48: 422-426
7. Kamamoto, D.; Kanazawa, T.; Ishihara, E.; Yanagisawa, K.; Tomita, H.; Ueda, R.; Jinzaki, M.; Yoshida, K.; Toda, M. Efficacy of a topical gelatin-thrombin hemostatic matrix, FLOSEAL®, in intracranial tumor resection. *Surg.*

Neurol. Int. 2020, 11, 10.25259/SNI_272_2019.

8. Luh HT, Huang AP, Yang SH et al (2018) Local hemostatic matrix for endoscope-assisted removal of intracerebral hemorrhage is safe and effective. *J Formos Med Assoc* 117(1):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.02.016>

9. Montano N, Pignotti F, Auricchio AM, Fernandez E, Olivi A, Papacci F (2019) Results of TachoSil® associated with fibrin glue as dural sealant in a series of patients with spinal intradural tumors surgery. Technical note with a review of the literature. *J Clin Neurosci.* 61:88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.138>

10. Schonauer C, Mastantuoni C, Somma T, de Falco R, Cappabianca P, Tessitore E. Topical hemostatic agents in neurosurgery, a comprehensive review: 15 years update. *Neurosurg Rev.* 2022 Apr;45(2):1217-1232. doi: 10.1007/s10143-021-01684-1. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34734343.

11. Zhou Y, Li M, Wei X, Yang X, Zhang J, Qi X (2019) Bone wax migrates to the orbit in a patient with a frontal sinus abnormality: a case report. *BMC Ophthalmol* 19(1):29.

12. Celtikci P, Celtikci E, Emmez H, Ucar M, Börcek A (2018) Utilization of bone wax as a marker for spatial orientation in intraoperative magnetic resonance imaging. *Clin Neuroradiol* 28(1):117–121. <https://doi.org/10.1007/s00062-017-0595-7>