

# ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ГЕМОСТАТИК

Несмотря на активное развитие малоинвазивных технологий, в кардиохирургии и сегодня нельзя обойтись без больших операций, когда доступ к сердцу получают путем рассечения грудины. В этом случае хирурги сталкиваются с проблемой достаточно серьезных кровотечений. Борьба с ними непросто даже с использованием современных методов коагуляции, применение которых вызывает очаги некроза в тканях, что замедляет заживление раны. Широко используемым кровоостанавливающим средством является костный воск, который быстро и эффективно останавливает кровотечение. Но, несмотря на все свои преимущества, этот гемостатик обладает существенным недостатком: изолирующая пленка создает препятствие для образования костной мозоли и, соответственно, сращения грудины. У части таких больных подвижность грудной кости сохраняется на всю жизнь, а иногда кость приходится замещать металлическими конструкциями. Подобные последствия возникают в 4% случаев всех кардиохирургических операций. Цифра относительно небольшая, но учитывая, что в мире ежегодно выполняется более 1 млн операций на открытом сердце, любая новая разработка, позволяющая уменьшить риск осложнений после кардиохирургического вмешательства, имеет большое значение



Большинство кардиохирургических операций – шунтирование коронарных артерий, замена сердечных клапанов, коррекция врожденных пороков сердца и многие другие – и сегодня проводится на открытом сердце, т.е. после вскрытия грудной клетки. Открытый доступ к сердцу и магистральным кровеносным сосудам обеспечивает *стернотомия* – продольное рассечение грудины.

Трудность состоит в том, что костный мозг грудины хорошо снабжается кровью, а благодаря губчатому, пористому строению эта кость при повреждении начинает усиленно кровоточить. В результате за три часа операции пациент может потерять до полулитра крови.

Современные методы остановки кровотечения, такие как лазерная и радиочастотная электрокоагуляция, достаточно эффективны, хотя и не способны полностью остановить кровотечение из грудины. Использование высоких энергий при термоэлектрокоагуляции зачастую вызывает обширные некротические повреждения мягких тканей, а продолжающееся кровотечение – гематомы, приводящие к инфекционным осложнениям. Таким образом, как избыточное, так и недостаточное воздействие термокоагуляции провоцирует развитие послеоперационного *стерномедиастинита* – тяжелого инфекционного воспаления грудины и переднего средостения.

Много лет назад хирурги заметили, что для остановки и уменьшения кровотечения разрез грудной кости можно затирать воском. Сначала для этого использовали натуральный пчелиный воск из сот, потом появился синтетический воск, который сейчас производят некоторые крупные зарубежные фармацевтические компании.

К сожалению, при всей эффективности костного воска в качестве гемостатика его применение приводит к развитию ряда серьезных осложнений. Воск, образующий на кости пленку, представляющую практически непроницаемый гемостатический барьер, не способен рассасываться в живых тканях: его следы могут обнаруживаться в организме до 10 лет после операции! В результате процессы прорастания

**Ключевые слова:** кардиохирургия, стернотомия, диффузное кровотечение, гемостатик, воск, целлюлоза, окисленная целлюлоза, антибиотик, ванкомицин.

**Key words:** cardiosurgery, sternotomy, diffuse bleeding, hemostatic, wax, cellulose, oxidized cellulose, antibiotic, vancomycin



ЧЕРНЯВСКИЙ Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск). Автор и соавтор 1294 научных работ



ГРИГОРЬЕВ Игорь Алексеевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией азотистых соединений Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор 300 научных работ, 12 патентов



МОРОЗОВ Сергей Владимирович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Автор и соавтор 100 научных работ, 8 патентов



ТАРКОВА Александра Романовна – аспирант Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск), сердечно-сосудистый хирург. Автор и соавтор 33 научных работ

© А. М. Чернявский, И. А. Григорьев, С. В. Морозов, А. Р. Таркова 2017

**Заживление костной ткани – многоэтапный процесс: сначала прорастают сосуды, потом появляется фиброзная ткань, затем – новые костные клетки-остеоциты, а на последнем этапе формируется костная мозоль. Основным недостатком воска как гемостатического средства в том, что он препятствует нормальному росту сосудов. Более того: так как воск не растворяется в воде, он очень медленно выходит из тканей, что замедляет процесс регенерации. В результате рана плохо заживает, а в некоторых случаях формируется так называемый ложный сустав грудины, и она приобретает патологическую подвижность. Это приводит к развитию воспаления и гнойным инфекциям, в том числе медиастинитам (воспалению клетчатки средостения) и остеомиелитам (воспалению костной ткани, надкостницы и костного мозга) грудины**

капилляров и регенерация костной ткани грудины замедляются, растет вероятность развития воспаления. Все это не только увеличивает срок госпитализации и стоимость лечения, но и повышает риск возникновения такого серьезного осложнения, как медиастинит. Сейчас осложнения, связанные с развитием инфекций из-за использования воска для остановки кровотечения при рассечении грудины, встречаются у одного из пятидесяти прооперированных больных.

Какой же гемостатический материал хотели бы иметь кардиохирурги, проводящие операции на открытом сердце? Он должен быть прост в применении, эффективно останавливать кровотечение, но при этом в ближайшие дни после операции растворяться и полностью элиминироваться из тканей. И конечно, в идеальном случае он должен снижать риск развития инфекции при заживлении грудины, т.е. действовать не только комплексно, но и профилактически.

Из-за высокого риска послеоперационных осложнений в результате использования костного воска в кардиохирургической практике стали широко применять другие местные кровоостанавливающие средства, сделанные на основе коллагена, желатина, альбумина, хитозана и др. Все эти гемостатики различаются эффективностью, удобством пользования, безопасностью применения и, что немаловажно, ценой.

Одни из самых популярных кровоостанавливающих средств сейчас производят на основе окисленной целлюлозы – модифицированного полимера растительного или бактериального происхождения. Этот материал хорош тем, что совместим с человеческими тканями; более того, он обладает эффектом биодegradации, т.е. способен рассасываться и затем выводиться из организма. В медицинской практике окисленную целлюлозу стали использовать еще со времен Второй мировой войны,

а сегодня ее широко применяют практически во всех областях хирургии, преимущественно в качестве разнообразных перевязывающих материалов.

Гемостатики на основе окисленной целлюлозы выпускают в самых разных формах: в виде ткани, волокон (ваты), порошка и т.п. Сами по себе эти препараты обладают доказанными ранозаживляющими, иммуностимулирующими, противовирусными и антибактериальными свойствами, хотя, конечно, не могут служить заменой антибиотикам, которые применяют систематически с лечебной или профилактической целью.

Наиболее известна рассасывающаяся «марля» *Surgicel* (США), однако и у нее есть свои противопоказания. Тем не менее высокая эффективность материалов из окисленной целлюлозы при остановке кровотечения из грудины, в том числе в сочетании с другими препаратами, показана в ряде исследований, что позволяет считать их хорошей заменой воску.

Однако до сих пор во многих кардиохирургических центрах, в том числе российских, для остановки кровотечения из грудины при операциях на открытом сердце используется воск из-за своей эффективности и дешевизны, а также из-за отсутствия «идеальной» альтернативы. В случае нашей страны ситуация усугубляется тем, что в современной России окисленную целлюлозу не производят, как и отечественные медицинские препараты на ее основе.

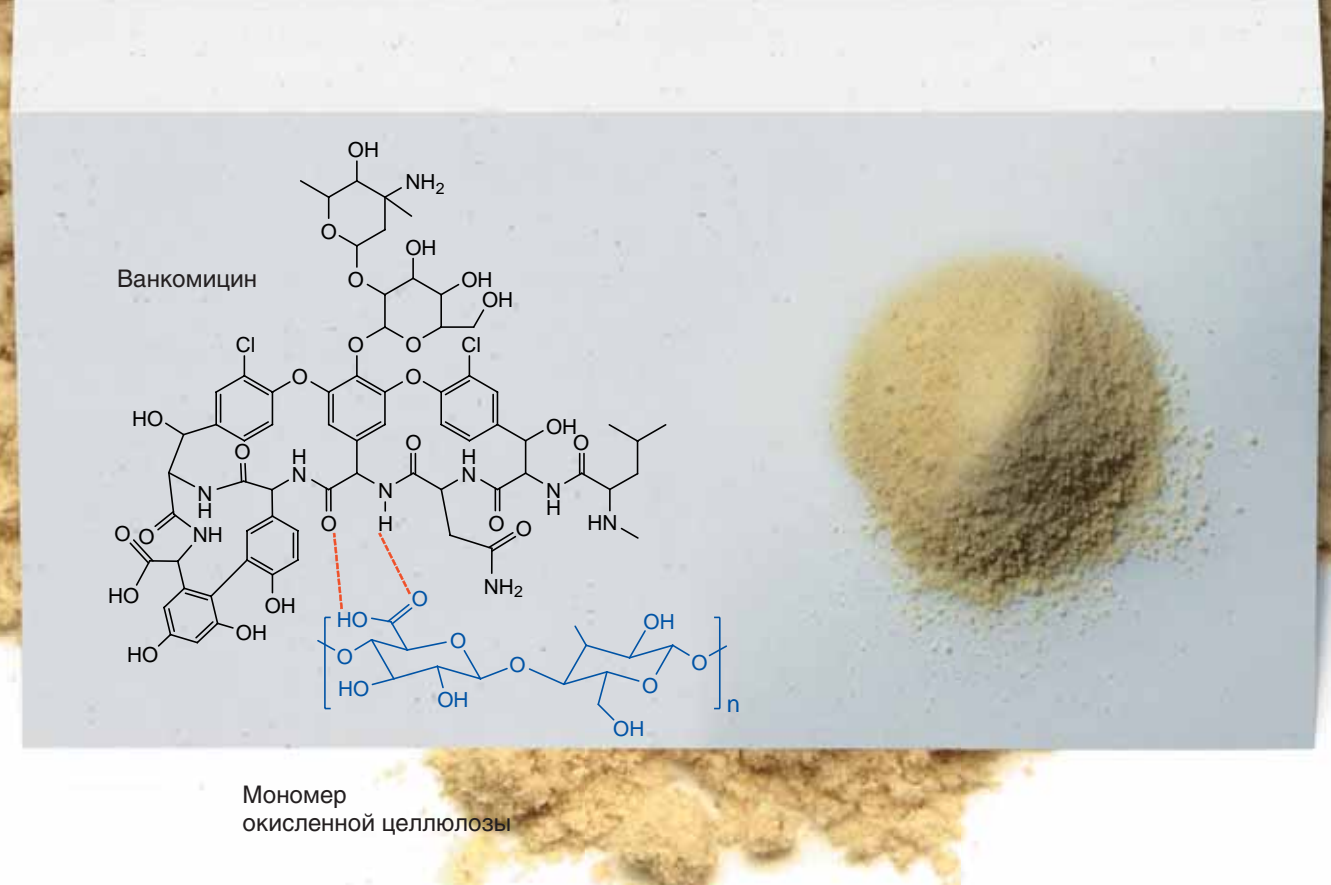
Такое положение сложилось после распада СССР. Конечно, на сегодня в мире разработано и выпускается множество современных медицинских средств из этой линейки, но их стоимость высока. Поэтому новосибирским исследователям, которые взялись создать первый российский комплексный гемостатик на основе окисленной целлюлозы, пришлось разрабатывать всю технологическую цепочку буквально «с нуля».

## На все руки мастер

Проект по созданию отечественного гемостатика появился в 2012 г. благодаря тесному сотрудничеству ученых из Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и специалистов Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина.

Первой задачей стал выбор формы препарата, который вначале предполагалось производить в виде плетеного материала наподобие *Surgicel*. Однако наиболее эффективный и удобный для кардиохирургов способ нанесения гемостатика на костный разрез – втирание, поэтому в конечном счете остановились на порошке.

Следующая идея базировалась на еще одном известном достоинстве окисленной целлюлозы – этот



**Целлюлоза – структурный углевод, синтезируемый высшими растениями, водорослями и некоторыми видами бактерий, является одним из наиболее распространенных природных биополимеров. Ее основные источники – древесина и хлопчатник. Благодаря своей высокой механической прочности, нетоксичности, биоразлагаемости и доступности целлюлоза служит основой для получения широкого спектра новых материалов для различных областей промышленности, от текстильной и пищевой до электронной и фармацевтической. Окисленная целлюлоза, содержащая карбоксильные группы (COOH), благодаря способности практически полностью рассасываться в тканях живого организма представляет особый интерес для использования в медицине. С помощью современных технологий целлюлозные материалы можно производить в различной форме (в виде микросфер, плоских листов, мембран и т.д.) и разных размеров (от микро- до нано-), что придает ей новые свойства: высокую пористость и, соответственно, большую площадь поверхности. Это открывает перспективы для использования ее в тканевой инженерии, в качестве матриц для иммобилизации биологически активных веществ и в системах адресной доставки лекарственных препаратов**

полимер может служить носителем различных биологически активных веществ. К примеру, уже созданы гемостатические композиции на основе окисленной целлюлозы, в которые входят такие антибиотики широкого действия, как, например, гентамицин. Значительную антибактериальную активность показали нанокомпозиты целлюлозы с серебром, а биоматериал на основе целлюлозы с ковалентно присоединенными молекулами диклофенака хорошо показал себя на лабораторной модели воспаления.

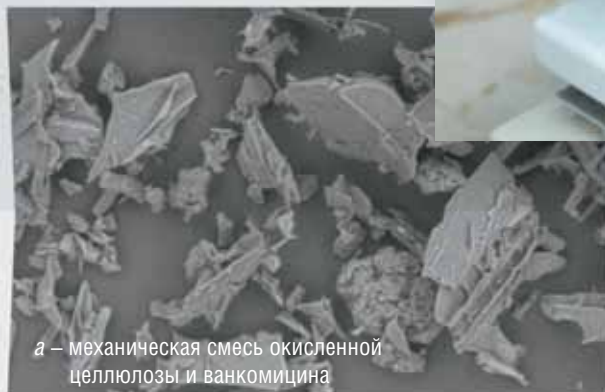
Новосибирские химики также решили модифицировать препарат, чтобы придать ему дополнительную профилактическую антибактериальную активность. При выборе антибиотика руководствовались информацией о наиболее «популярных» штаммах, вызывающих инфекции в кардиоло-

Новый гемостатик с антибактериальным действием представляет собой композицию, которая содержит окисленную целлюлозу, связанную с антибиотиком ванкомицином за счет нековалентных водородных связей в соотношении 3:1

гии. Оказывается, в подавляющем большинстве случаев виновником воспаления служит стафилококковая инфекция, в том числе лекарственно-устойчивые штаммы. Самым эффективным антибиотиком в такой ситуации считается препарат первой линии в борьбе с инфекционными осложнениями в сердечно-сосудистой хирургии.

Препарат, технология его получения, свойства и способ его применения запатентованы. Основная идея заключается в иммобилизации ванкомицина на окисленной целлюлозе с получением устойчивого супрамолекулярного комплекса. К готовому порошку достаточно добавить физиологический раствор, и за несколько секунд

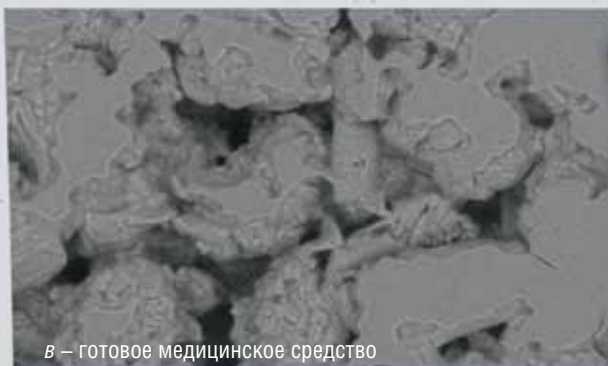
В механической смеси окисленной целлюлозы и ванкомицина (а) отчетливо видны пластинчатые кристаллы антибиотика диаметром 40–150 мкм и волокна полимера длиной 70–100 мкм и диаметром 16–30 мкм. Так как сам гемостатический препарат состоит из однородных глобул размером до 150 мкм (б), это свидетельствует об образовании супрамолекулярного комплекса, из которого получают медицинское изделие (в)



а – механическая смесь окисленной целлюлозы и ванкомицина



б – супрамолекулярный комплекс



в – готовое медицинское средство

В лабораторном реакторе для окисления целлюлозы поддерживаются стабильные условия, необходимые для протекания реакции

В НИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН разработан ряд методов окисления растительной целлюлозы в виде микрокристаллического порошка, марли и ваты диоксидом азота в газовой фазе и в экологически безопасном растворителе. Они предусматривают интенсификацию химических процессов под действием ультрафиолетового, микроволнового и ультразвукового излучения; жидкофазный метод получения монокарбоксилцеллюлозы в виде порошка и марли с использованием микроволнового воздействия был запатентован.

Содержание карбоксильных групп в полученных образцах составило около 20%, что соответствует лучшим зарубежным образцам. Для наработки опытных партий был сконструирован и изготовлен реактор, позволяющий поддерживать оптимальные и стабильные условия реакции.

На следующем этапе с участием к. х. н Е. И. Черняк, Н. И. Ткачевой и Е. В. Карповой был разработан способ получения устойчивого супрамолекулярного комплекса (конъюгата) антибиотика ванкомицина и окисленной целлюлозы, а также медицинского изделия на его основе. Для получения конъюгата использовались методы гидромеханической активации исходного сырья, что способствовало разрыхлению монокарбоксилцеллюлозы и повышению доступности ее функциональных химических групп. Такая обработка способствовала процессу иммобилизации антибиотика и образованию супрамолекулярного комплекса. По данным ИК-спектроскопии, в комплексе молекулы ванкомицина связаны с монокарбоксилцеллюлозой посредством нековалентных межмолекулярных водородных связей

он превращается в пластичную массу (пасту), которая хорошо удерживается на мелкопористой костной ткани грудины. Препарат сначала действует как гемостатик, а затем начинает медленно, в течение длительного времени выделять антибиотик, работая «щитом» от инфекции.

Более того, так как структура целлюлозы в определенной степени имитирует свойства внеклеточного матрикса, препарат может оказывать стимулирующее влияние на пролиферативную функцию соединительной ткани. По сути, здесь работает тот же самый эффект, что и в тканевой инженерии при использовании так называемых *скаффолд-технологий*, когда клетки культивируют на трехмерных подложках-носителях.

Наконец, целлюлозный каркас можно использовать в качестве носителя самых разных лекарственных веществ, причем одновременно, что открывает перспективы создания принципиально новых полифункциональных препаратов.

Препарат с гемостатическим и антимикробным действием на основе окисленной целлюлозы для кардиохирургии, разработанный новосибирскими исследователями, уже подтвердил свою эффективность в пилотном экспериментальном исследовании на лабораторных животных. Оказалось, что по снижению интенсивности и уменьшению времени остановки кровотечения он не уступает современным импортным кровоостанавливающим средствам. При этом он полностью рассасывается в организме в течение 1–2 недель, тогда как тот же воск может обнаруживаться в организме пациента и через 10 лет после операции. А наличие в составе антибиотика, который начинает выделяться в период сращения грудины, предотвращает возникновение инфекции и не дает развиваться воспалению.



Начальник автоклавного отделения ОХП НИОХ СО РАН к. х. н. В. И. Родионов

Новый препарат можно использовать и в нейрохирургии, и в общей хирургии для остановки кровотечений из любых паренхиматозных органов, в том числе при лечении военных ранений и травм в результате дорожно-транспортных происшествий.

Но это дело будущего, пока же препарату требуется пройти все доклинические испытания, затем – клинические испытания на безопасность, и в заключение – клинические испытания на эффективность. Конечно, это процесс не быстрый, тем не менее кардиохирурги надеются уже через 3–5 лет получить отечественный гемостатик, который поможет решить им проблему кровотечения при открытых операциях на сердце.

#### Литература

Таркова А. Р., Морозов С. В., Ткачева Н. И. и др. Оценка гемостатических свойств нового местного антибиотик-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в эксперименте // Сибирский научный медицинский журнал. 2016. Т. 36. № 6. С. 12–17.

Чернявский А. М., Григорьев И. А., Ткачева Н. И. и др. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014. № 8. С. 71–75.

Чернявский А. М., Таркова А. Р., Рузматов Т. М. и др. Инфекции в кардиохирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016. № 5. С. 64–68.