

П. В. Бордаков¹, В. Н. Бордаков¹, А. С. Чехольский²,
М. В. Доронин³, Е. Д. Расюк², Ибрагим Юшаа¹

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «АЛЮФЕР» ПРИ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

УЗ «5-я городская клиническая больница»¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий»²

ГУ «432 ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь»³

В статье представлены результаты изучения эффективности гемостатического средства алюфер в эксперименте и клинике. Показаны способы нанесения алюфера на кровоточащую поверхность и методика устранения избыточной его части, попадающей за пределы кровоточащей поверхности.

Ключевые слова: алюфер, остановка кровотечения.

P. V. Bordakov, V. N. Bordakov, A. S. Cheholski, M. V. Doronin, E. D. Rasuk, Ibrahem Youchaa

APPLICATION OF HEMOSTATIC PREPARATION «ALUFER» FOR BLEEDING STOP

The article presents the results of the study of the effectiveness of the hemostatic agent alufer in the experiment and clinic. Methods of applying an alufer to a bleeding surface and a procedure for eliminating an excess portion thereof outside the bleeding surface are shown.

Key words: alufer, bleeding stop.

Для снижения риска смертельного исхода от осложнений, связанных с кровопотерей, современная хирургия использует специальные гемостатические средства местного действия, способные эффективно останавливать кровотечение, когда применение физических коагуляционных электрохирургических систем либо опасно для пациента, либо нежелательно. Задача всех применяемых на сегодня известных местных гемостатических агентов заключается в имитации специфических этапов естественного гемостаза или в быстром формировании фибринового сгустка в обход этих этапов. При выборе гемостатического материала местного применения для своей работы хирург должен руководствоваться знаниями о характеристиках и свойствах материала, об основных его ограничениях и недостатках, поскольку последние существенно влияют на исходы проводимого лечения [3, 9, 10].

В последние годы в Республике Беларусь предложено гемостатическое средство местного действия алюфер, обладающее поливалентной коагуляционной активностью, сочетающее в себе положительные фармакологические свойства препаратов-аналогов. Алюфер разработан авторским коллективом РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий Министерства здравоохранения Республики Беларусь на основе композиции неорганических солей железа и алюминия. Фармакологическое средство не про-

являет токсических свойств, лишено кумулятивных и системных эффектов, а по антимикробному действию не уступает растворам йода и хлоргексидина [1, 6].

Цель работы. Показать основные свойства гемостатического средства алюфер и особенности его применения в клинической практике.

Материалы и методы. Материалом для данной статьи послужили результаты экспериментальных исследований эффективности алюфера, проведенные на базе РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий и клинической апробации его в условиях хирургических отделений ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь». В экспериментальных условиях были определены: физико-химические, местно-раздражающие и резорбтивно-токсические свойства препарата, оценена гемостатическая эффективность в сравнении с препаратом-аналогом, а также влияние его местного применения на репаративные процессы в тканях. В клинических условиях были разработаны рекомендации по эффективному применению алюфера при различных видах кровотечений. В статье уделено особое внимание определению оптимального и универсального агента, способствующего нейтрализации избыточной части гемостатического средства алюфер, попадающей за пределы раневой поверхности.

Результаты и обсуждение. Алюфер – гемостатический препарат местного действия, представляет

собой водный раствор композиции двух солей – алюминия хлорида 6-ти водного и железа хлорида 6-ти водного. Это прозрачная, красно-коричневого цвета, жидкость с вяжущим кислотным вкусом, специфическим запахом. При его взаимодействии с кровью быстро образующийся кровавый сгусток плотно фиксируется на раневой поверхности, что предупреждает повторное кровотечение и препятствует проникновению вторичной инфекции. Применяется для остановки кровотечения только местно [12].

Исследования, проведенные в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий (2007) показали, что алюфер в экспериментах *in vivo* и *in vitro* обладает выраженными сгусткообразующими свойствами, образуя сгусток в течение $3,8 \pm 0,17$ с; при разведении 1:5 и 1:10 – в течение $4,3 \pm 0,33$ с ($p < 0,05$) и $5,0 \pm 0,39$ с ($p < 0,05$), соответственно, что в 1,6 и 2,1 раза быстрее, чем при использовании в аналогичных разведениях препарата-аналога [5]. Полученный сгусток устойчив к лизису на протяжении 5 суток наблюдений. Орошение алюфером источника экспериментального кровотечения из печени обеспечивает устойчивый гемостаз у крыс и кроликов через $9,8 \pm 0,46$ с и $12,6 \pm 0,73$ с, что более чем в 25 и 10 раз быстрее, чем при самопроизвольном гемостазе, соответственно, и сопоставимо с действием препарата-аналога. Благодаря коагулирующему действию препарата, при соприкосновении с кровью в течение 15-20 секунд образуется сгусток плотной консистенции темно-коричневого цвета [7]. Высокие адгезивные свойства образованного сгустка способствуют интимной ее фиксации к раневой поверхности, что предупреждает повторное кровотечение и препятствует проникновению вторичной инфекции [12]. Лекарственная форма гемостатического средства «Алюфер», а также его разведения (в соотношении 1:5 и 1:10) не обладают общим резорбтивно-токсическим эффектом: выраженные дистрофические, тем более, некротические изменения во внутренних органах (вне адресного нанесения) в ходе экспериментального исследования отсутствовали [2, 3, 4]. В эксперименте была оценена динамика заживления ран печени, почек, селезенки, слизистой желудка при различных повреждениях и оперативных вмешательствах. Было показано что, использование «Алюфера» не нарушает фаз течения раневого процесса в слизистой оболочке желудка, уменьшает расстройства кровообращения и зону повреждения (некроза) в области применения, способствуя активации репаративной регенерации и стимуляции новообразования соединительной ткани [11].

В клинической практике алюфер с успехом применяли для остановки кровотечений у 162 пациентов: из паренхиматозных органов, в том числе было выполнено 6 органосохраняющих операций на селезенке, у 16 – оперированных по поводу травмы пе-

чени и заболеваний желчевыводящих путей, у 28 – при гастродуоденальных кровотечениях, у 112 – при различных ранениях и травмах мягких тканей. Полученные данные позволяют нам рекомендовать алюфер к применению в качестве лечебного средства для остановки капиллярно-паренхиматозного кровотечения в клинической практике при механических повреждениях и оперативных вмешательствах на паренхиматозных органах живота и мягких тканей, при механических и интраоперационных повреждениях, в лечебной эндоскопии при эрозивно-язвенных кровотечениях [3].

К положительным моментам относится простота применения алюфера, отсутствие необходимости в дополнительных гемостатических средствах. В силу высоких адгезивных свойств и особенностей образующегося сгустка, применение препарата возможно при гемофилии, геморрагических диатезах и других нарушениях свертывающей системы крови. К тому же препарат не токсичен, лишен аллергических, эмбриотоксических и тератогенных свойств; высокое антимикробное, противовоспалительное и противоотечное действие выгодно отличают его от иных гемостатических средств. На основе полученного опыта разработаны различные способы нанесения препарата на раневую поверхность: адресное нанесение на раневую поверхность посредством шприца для инъекций или хирургического инструмента, прикладывание салфеток смоченных гемостатическим средством, орошение язвенной поверхности через эндоскоп и др.

В тоже время экспериментальные и клинические исследования открыли некоторую особенность воздействия химических составляющих гемостатического средства: алюфер без разведения оказывает на неповрежденные ткани и слизистые оболочки транзитное повреждающее действие, которое достигает своего максимума на 3 сутки эксперимента, постепенно уменьшаясь к 7 дню. Транзитное повреждающее действие заключается в развитии поверхностного коагуляционного некроза и незначительной альтерации нормальных окружающих тканей вокруг дефекта с проявлением специфической воспалительной реакции. Данная реакция связана с образованием альбуминатов при взаимодействии солей тяжелых металлов с белками тканей.

Фармакологический эффект при действии солей тяжелых металлов на ткани зависит от свойств металла, концентрации соли, степени диссоциации, растворимости, от того, как сильно выражена денатурация белков.

Освальд Шмидеберг (10 октября 1838 – 12 июля 1921) за основной принцип расположения в ряду металлов принял следующие особенности: соли Pb, Bi, Al, Fe при соприкосновении с тканями дают поверхностный альбуминат и поэтому у этих соединений вы-

ражено вяжущее действие. Соли Ag и Hg уже в низких концентрациях дают при соприкосновении рыхлые альбуминаты, глубоко проникающие в толщу кожи и слизистые оболочки и оказывающие раздражающий и прижигающий эффект.

Характер действия солей Zn, Cu и Fe зависит от их концентраций:

– малые концентрации - плотный альбуминат, вяжущее действие;

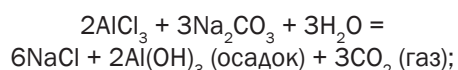
– высокие концентрации - рыхлый альбуминат, раздражающее и даже прижигающее действие.

В данном случае за счет коагуляции белков плазмы крови и тканевых белков под воздействием действующих веществ – железа хлорид гексагидрата и алюминия хлорид гексагидрата образуется плотный альбуминат в виде струпа.

Данной ситуации можно избежать разведением аюфера 1:5 и 1:10, но тогда необходимо учитывать тот факт, что при его разведении значительно снижается гемостатическая активность, особенно в случаях значительной площади повреждения паренхиматозного органа.

По этому в ходе применения аюфера возникает необходимость нейтрализации избыточной части гемостатического средства аюфер, попадающей за пределы раневой поверхности.

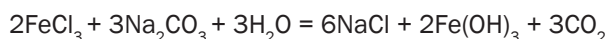
Для устранения эффекта последствия непрореагировавшей части «Аюфера» нами предложено промывать обработанный участок раневой поверхности 4% раствором гидрокарбоната натрия. Нейтрализация 4 % раствором соды (Na_2CO_3) хлорных солей алюминия и железа в растворах, входящих в состав аюфера, и которые не соединились с белками крови и тканей раневой поверхности, происходит по следующим реакциям:



$\text{Al}(\text{OH})_3$ – гидроксид алюминия выпадает в виде белого студенистого осадка. Гидроксид алюминия представляет собой белое кристаллическое вещество, для которого известны 4 кристаллические модификации:

- моноклинный (γ) гиббсит
- триклинный (γ') гиббсит (гидрагилит)
- байерит (γ)
- нордстрандит (β).

Гидроксид алюминия используется при очистке воды, так как обладает способностью адсорбировать различные вещества, в медицине, в качестве антацидного средства, в качестве адьюванта при изготовлении вакцин. Применяется в качестве антипирена (подавителя горения) в пластиках и других материала.



$\text{Fe}(\text{OH})_3$ – (III) – неорганическое соединение, полигидрат оксида железа (III) (гидроксид металла же-

леза) с формулой $\text{FeO}(\text{OH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$, образует красновато-коричневые кристаллы кубической сингонии, параметры ячейки $a = 0,571$ нм, в воде нерастворим, легко образует коллоидные растворы. Гидроксид железа (III) – неорганическое соединение, полигидрат оксида железа (III) (гидроксид металла железа) с формулой $\text{FeO}(\text{OH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Соединение стехиометрического состава $\text{Fe}(\text{OH})_3$ не выделено. Проявляет слабые амфотерные свойства с преобладанием основных. При выдерживании под щелочным раствором переходит в метагидроксид железа ($\text{FeO}(\text{OH})$).

Приведенные химические реакции указывают общее направление весьма сложных биохимических процессов происходящих при орошении раневой поверхности раствором гидрокарбоната натрия после достижения гемостаза с помощью аюфера.

Прежде всего, следует отметить, что среда в которой происходят описанные реакции представляет собой гелеобразную текучую массу, где присутствуют продукты приведенных химических реакций, альбуминаты и компоненты крови.

Можно предположить, что наблюдаемое самостоятельного отхождения марлевой салфетки от раневой поверхности обусловлено комплексным действием растворенного натрия хлорида и углекислого газа, что позволяет избежать травматизации сформированного раневого струпа.

Нейтрализации избыточной части гемостатического средства, уменьшало проявления специфической воспалительной реакции в том числе из-за появления гелевых форм гидроокиси алюминия и железа.

Последние образовывались в виде коллоидных соединений, способных адсорбировать белковые компоненты, в том числе цитокины, и проявлять защитное обволакивающее действие.

Аналогичное действие гидроокиси алюминия характерно для невсасывающиеся антацидов представленных, как монокомпонентными препаратами (алмагель, алюминия фосфат), так и комбинированными лекарственными средствами (алюминиево-магниевые антациды, алюминиево-магниевые с добавлением алгината, симетикона и др.).

Кроме этого удается достичь хорошей визуализации и лучшей оценки достигнутого гемостаза и снижения негативного действия лекарственного средства при попадании на ткани прилегающие к раневой поверхности.

Таким образом, при промывании 4% раствором гидрокарбоната натрия раневой поверхности обработанной «Аюфером» удается достичь: самостоятельно отхождения марлевой салфетки от раневой поверхности, тем самым избежать травматизации сформированного раневого струпа; нейтрализации избыточной части гемостатического средства, что уменьшает проявления специфической воспалительной реакции; хорошей визуализации и лучшей оценки достигнуто-

го гемостаза; предотвращения попадания следов лекарственного средства на окружающие ткани.

Таким образом, остановка капиллярно-паренхиматозного кровотечения при использовании препарата алюфер наступает за счет быстрого образования в ране кровяного сгустка достаточной плотности, который предупреждает повторное кровотечение и препятствует проникновению вторичной инфекции. Благоприятное влияние препарата на формирование и организацию кровяного сгустка ускоряет регенеративный процесс и послеоперационную эпителизацию раневой поверхности, способствуя ускоренному образованию грануляционной ткани. Одновременно с этим, в ряде случаев отмечается незначительная альтерация окружающих тканей вокруг дефекта с проявлением специфической воспалительной реакции, которая нивелируется применением 4% раствора гидрокарбоната натрия.

Освальд Шмидеберг (10 октября 1838 – 12 июля 1921) – немецкий фармаколог, по происхождению – балтийский немец. Родился в Гут-Лайдзене (латыш. Laidze), в Курляндии (Лайдзская волость, Талсинский край, Латвия) входившей в состав Российской империи. С 1860 году учился в Дерптском университете, где в 1866 году получил степень доктора медицины, защитив диссертацию об измерении хлороформа в крови. После этого в течение нескольких лет он был помощником Рудольфа Бухгейма.

Литература

1. Бордаков, В. Н. Препарат «Алюфер» и его антисептические свойства / В. Н. Бордаков, Е. В. Бордович, В. Н. Гапанович и др. // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях. – Минск, 2002.

2. Бордаков, В. Н. Экспериментальное обоснование применения препарата местного гемостатического действия «Алюфер» при желудочных кровотечениях / В. Н. Бордаков, В. Н. Гапанович, Н. И. Мельнова и др. // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях. – Минск, 2002. - Ч.: 1. – С. 147–148.

3. Бордаков, В. Н. Современное состояние проблемы остановки кровотечений из паренхиматозных органов / В. Н. Бордаков, М. В. Доронин // Сборник научных трудов Всеармейской международной научно-практической конференции: Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и травматологии: клиника, диагностика и лечение. Новые направления в медицине. г. Минск, 23 октября 2009 года. – Минск. БГМУ. – 2009. – С. 23–35.

4. Гапанович, В. Н. Патоморфологическое исследование эффекта последствия гемостатического средства

«Алюфер» при гастродуоденальных кровотечениях в эксперименте / В. Н. Гапанович, О. А. Чуманевич // Медицинские новости : науч.-практ. информ.-аналит. журн. для врачей и рук. здравоохранения. – 2006. – N 1. – С. 123–128.

5. Гапанович, В. Н. Гемостатическая активность препарата в опытах *in vitro* и *in vivo* [Текст] / В. Н. Гапанович, О. А. Чуманевич, А. С. Чехольский и др. // 10 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., 2003. – С. 595.

6. Гапанович, В. Н. Исследование специфической активности нового гемостатического препарата местного действия «Алюфер» [Текст] / В. Н. Гапанович, Н. И. Мельнова, О. А. Чуманевич и др. // 5 Съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. науч. тр. – Минск, 2003. - Т.: 2. – С. 327–334.

7. Гапанович, В. Н. Оценка эффективности нового гемостатического препарата «Алюфер» при травме паренхиматозных органов в эксперименте / В. Н. Гапанович, В. Н. Бордаков, А. С. Чехольский и др. // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы съезда в двух частях. – Минск, 2002. - Ч.: 1. – С. 252–253.

8. Гапанович, В. Н. Токсикологические свойства нового гемостатического препарата местного действия алюфер / В. Н. Гапанович, О. А. Чуманевич, Н. И. Мельнова и др. // 10 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., 2003. – С. 595.

9. Литвин, А. А. Местный гемостаз в хирургии поврежденных печени и селезенки / А. А. Литвин // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 74–76.

10. Луцевич О. Э., Гринь А. А., Бичев А. А., Шепелев В. В. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии // Московский хирургический журнал. 2016. № 3. С. 12 – 20.

11. Потапнев, М. П. Патоморфологические изменения стенки желудка и паренхиматозных органов у экспериментальных животных после интрагастрального применения местного гемостатического препарата «Алюфер» / М. П. Потапнев [и др.] // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине : материалы всеармейской междунар. конф., посвящ. 200-летию ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический госпиталь Вооруженных Сил Республики Беларусь». – Минск, 2005. – С. 225–227.

12. Чуманевич, О. А. Коагуляционные свойства нового отечественного композиционного средства местного действия на основе неорганических солей / О. А. Чуманевич [и др.] // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине : материалы всеармейской междунар. конф., посвящ. 200-летию ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический госпиталь Вооруженных Сил Республики Беларусь». – Минск, 2005. – С. 314–316.

Поступила 02.03.2020 г.