

Министерство обороны Российской Федерации

ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ»

УДК
Инв. №

УТВЕРЖДАЮ

Начальник ФГБУ «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

« 31 »  2017 г.

С.В. Чепур

ОТЧЕТ

о результатах сравнительного испытания эффективности
средства местного гемостатического «Элларга»

Начальник НИИЦ (ВМВМТ)
кандидат медицинских наук

 А.Б. Юдин
31.10.2017

Санкт-Петербург 2017

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель проекта:
кандидат медицинских наук


31.10.2017

А.Б. Юдин

Врач-исследователь
доктор медицинских наук, профессор


31.10.2017

И.А. Шперлинг

Врач-исследователь
кандидат медицинских наук


31.10.2017

П.А. Романов

Врач-исследователь


31.10.2017

А.В. Крупин

Врач-исследователь
доктор медицинских наук


31.10.2017

Н.В. Шперлинг

Врач-анестезиолог


31.10.2017

М.В. Сохранов

Лаборант-исследователь


31.10.2017

А.В. Садовая

Лаборант-исследователь


31.10.2017

Л.В. Юдина

Лаборант


31.10.2017

М.В. Карягина

РЕФЕРАТ

Отчёт 20 стр.

Наружное кровотечение, местное гемостатическое средство на основе хитозана

Цель испытаний:

на экспериментальной модели краевого ранения бедренной артерии у крупного лабораторного животного (овца) оценить и сравнить эффективность местных гемостатических средств на основе хитозана, предназначенных для временной остановки наружного кровотечения.

Задачи испытаний:

1. На модели краевого ранения бедренной артерии у крупного лабораторного животного (овца) оценить эффективность исследуемых гемостатических средств при тампонировании раны с целью осуществления временного гемостаза.

2. Оценить суточную выживаемость в группах животных после выполнения мероприятий временного гемостаза с использованием местных гемостатических средств.

3. Оценить суточную динамику показателей общего анализа крови и коагулограммы в группах животных после выполнения мероприятий временного гемостаза с использованием местных гемостатических средств.

4. На основании анализа эффективности исследуемых гемостатических средств при тампонировании раны, суточной выживаемости и динамики лабораторных показателей в группах дать заключение об эффективности исследуемых перевязочных средств при их использовании в качестве единственного средства временного гемостаза в течение 24 часов после ранения.

Результаты. Установлено, что образцы местных гемостатических средств обладают разной эффективностью относительно местного гемостаза, лабораторных показателей, и, в целом, выживаемости овец с поврежденной бедренной артерией.

По совокупности эффектов образцы гемостатических средств распределены по эффективности в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт, 2- «Целокс»-бинт.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	9
1 Методология испытаний.....	9
1.1 Материалы испытаний.....	9
1.2 Методы испытаний.....	12
2 Результаты испытаний.....	13
2.1 Эффективность наружного гемостаза.....	13
2.2 Суточная выживаемость животных.....	15
2.3 Деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем...	16
2.4 Количественные показатели крови.....	17
2.5 Показатели коагуляционного гемостаза.....	17
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	19
Приложение 1.....	20
Приложение 2.....	21
Приложение 3.....	23

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АД	- артериальное давление
НИР	- научно-исследовательская работа
ПТВ	- протромбиновое время
ПТИ	- протромбиновый индекс
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Основание для выполнения испытаний: контракт №01/17 от 14.06.17 г. на выполнение НИР «Сравнительные испытания эффективности средства местного гемостатического «Элларга» стерильного и опытного образца средства местного гемостатического с транексамовой кислотой».

Целя испытания:

на экспериментальной модели краевого ранения бедренной артерии у крупного лабораторного животного (овца) оценить и сравнить эффективность местных гемостатических средств на основе хитозана, предназначенных для временной остановки наружного кровотечения.

Задачи испытания:

1. На модели краевого ранения бедренной артерии у крупного лабораторного животного (овца) оценить эффективность исследуемых гемостатических средств при тампонировании раны с целью осуществления временного гемостаза.

2. Оценить суточную выживаемость в группах животных после выполнения мероприятий временного гемостаза с использованием местных гемостатических средств.

3. Оценить суточную динамику показателей общего анализа крови и коагуло-граммы в группах животных после выполнения мероприятий временного гемостаза с использованием местных гемостатических средств.

4. На основании анализа эффективности исследуемых гемостатических средств при тампонировании раны, суточной выживаемости и динамики лабораторных показателей в группах дать заключение об эффективности исследуемых перевязочных средств при их использовании в качестве единственного средства временного гемостаза в течение 24 часов после ранения.

Объекты испытания, состав и назначение:

1.1 Средство гемостатическое стерильное «Celox» (объект сравнения, далее – №1) производства MedTrade Products Ltd (Crewe, Великобритания).

1.1.1 Состав: стерильный нетканый материал размером 150 x 7,5 см на основе хитозана; упаковка (стерильный пластиковый пакет).

1.1.2 Назначение: для временной остановки наружного артериального, венозного и капиллярного кровотечений.

1.1.3 Дополнительные сведения: обладает бактерицидным действием, не вызывает экзотермической реакции при контакте с тканями организма.

1.2 Средство перевязочное гемостатическое «Элларга» бинт (объект испытания, далее – №2) производства ООО «НОБР» (ТУ 9393-001-90501533-2015).

1.2.1 стерильный нетканый материал размером 150,0 x 7,5 см, содержащий 20 грамм хитозана; упаковка (стерильный пакет из буфлена).

1.2.2 Назначение: для остановки кровотечений различной интенсивности, в том числе массивных.

1.2.3 Дополнительные сведения: представляется заказчиком.

Сроки выполнения испытания: начало – 18 июля 2017 г.; окончание – 31 октября 2017 г.

Место проведения испытаний: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (далее – ГНИИИ ВМ).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Проведение испытаний осуществлялось в соответствии с требованиями Закона Российской Федерации «О ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993 г.; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», введенных в действие Приказом МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.; «Правилами проведения научных исследований с использованием экспериментальных животных» (Распоряжение Президиума АН СССР № 120002496 от 02.04.1980 г.); Рекомендациями комитета по этике, проводящего экспертизу биомедицинских исследований» (ВОЗ, 2000 г.); заключения локального этического комитета ГНИИИ ВМ.

Исследования проведены в соответствии «Программой и методиками экспериментальных сравнительных испытаний эффективности местных гемостатических средств серии «ЭЛЛАРГА»».

Эксперименты проведены в оборудованной экспериментальной операционной при естественном освещении, нормальной температуре и влажности.

1. МЕТОДОЛОГИЯ ИСПЫТАНИЙ

1.1 Материалы испытаний

Материалом для испытаний служили данные, полученные в результате экспериментов на лабораторных животных (овцы весом 35-40 кг) при моделировании краевого ранения бедренной артерии, для остановки которого применялись объекты испытаний.

Эксперименты проведены в оборудованной экспериментальной операционной при естественном освещении, нормальной температуре и влажности.

За 12 часов до начала эксперимента животным прекращали доступ к воде и корму.

Моделирование кровотечения и применение объекта испытания для остановки кровотечения.

После введения анестетика животное находилось в свободном состоя-

нии; после заваливания набок (результат фармакологического действия анестетика) животное фиксировали на хирургическом столе. В ходе манипуляций животное из наркоза не выводили.

После подготовки (стрижка места проекции нанесения раны, обработка антисептиком – хлоргексидин) внутренней поверхности бедра животного в верхней трети бедра разрезом длиной 10–12 см параллельно и на 2 см ниже паховой складки осуществляли доступ к общей бедренной артерии, которую выделяли на протяжении 5 см и пережимали сосудистыми зажимами. Далее ножницами осуществляли рассечение бедренной артерии и с помощью выкусывателя (диаметром 4,5 мм) формировали дефект сосудистой стенки, после чего последовательно снимали дистальный и проксимальный сосудистые зажимы. Длительность кровотечения составила 30 сек. Кровь собирали тампонами в лоток и взвешивали для определения объема кровопотери (создание кровопотери средней степени тяжести).

Затем из раны с помощью марлевого тампона извлекали кровь и её сгустки, тампонировали рану оцениваемыми образцами гемостатических средств, поверх которых помещали дополнительный марлевый тампон. После тампонирования раны в течении 3 минут осуществляли ручную компрессию в области поврежденного сосудистого пучка. Визуально контролировали подтекание свежей крови из-под гемостатической повязки. Далее кожу над тампонированной раной зашивали провизорными швами.

Порядок проведения инфузионной терапии.

После остановки кровотечения инфузионную терапию проводили путем вливаний плазмозамещающих растворов (раствор Рингера, Реополиглюкин) в заранее катетеризированную яремную вену животного.

Расчет объема вливаний основан на рекомендациях «Указаний по военно-полевой хирургии», издание 2013 года, в пересчете на массу животного и составлял Раствор Рингера – 40 мл/кг, Реополиглюкин - 20 мл/кг.

Инфузионную терапию проводили всем животным опытной группы и группы сравнения в одинаковой последовательности.

Инфузионную терапию начинали через 60 мин. после остановки кровотечения и продолжали в течение последующих 4 часов.

Коллоиды (реополиглюкин) начинали вводить не раньше, чем через 180 мин. после остановки кровотечения.

Динамическое наблюдение.

За животными наблюдали в течение 24 часов от момента стабилизации артериального давления на исходном уровне (плавающая точка).

Для оценки эффекта исследуемых образцов использовали показатели:

- эффективность наружного гемостаза;
- выживаемость животных и продолжительность жизни;
- показатели деятельности сердечно-сосудистой (АД, ЧСС) и дыхательной систем (ЧДД);
- количественные показатели крови;
- состояние коагуляционного гемостаза

Выведение из эксперимента.

По завершении сроков наблюдения животных выводили из эксперимента путем передозировки Sol. Zoletil 100 внутривенно.

Для проведения испытаний формировались 2 экспериментальные группы животных:

- группа сравнения (№1) – 5 животных, каждому из которых после моделирования кровопотери для остановки кровотечения применяли объект сравнения (Celox бинт);

- опытная группа (№2) – 7 животных, каждому из которых после моделирования кровопотери для остановки кровотечения применяли объект испытания («Элларга» бинт).

Общая характеристика экспериментов представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Общая характеристика экспериментов по оценке эффективности средства местного гемостатического «Элларга» стерильного на биомодели кровопотери

№ п/п	Экспериментальные группы	Модель кровотечения	Регистрируемые показатели	Контрольные точки регистрации показателей
1	Селох бинт	Краевое ранение бедренной артерии. Длительность кровотечения – 30 с.	1. АД, ЧСС, ЧДД;	1 - исходное состояние до кровопотери (пп. 1-3);
2	«Элларга» бинт		2. Общий анализ крови (гемоглобин (Hb), эритроциты (Er), гематокрит (Ht), лейкоциты (L), тромбоциты); 3. Гемостаз (ПТВ, ПТИ)	2 – после кровопотери (пп. 1,3); 3 – после инфузии (пп. 1,3); 4 - 24 часа после кровопотери (пп. 1-3)

1.2 Методы испытаний

Оценка эффективности наружного гемостаза

Оценку эффективности наружного гемостаза осуществляли визуально по наличию/отсутствию подтекания крови из-под гемостатической повязки.

Оценка суточной выживаемости животных

Показатель выживаемости рассчитывали путем вычисления процента (%) выживших животных в группе в течение 1 суток от начала эксфузии.

Оценка деятельности сердечно-сосудистой (АД, ЧСС) и дыхательной систем (ЧДД)

Для оценки деятельности сердечно-сосудистой системы у животных использовали данные непрямой тонометрии (мм.рт.ст.) и пульсометрии (уд/мин) с помощью ветеринарного манометра PetMap (США).

Для оценки деятельности дыхательной системы визуально и с помощью секундомера подсчитывали частоту дыхательных движений (за 1 минуту).

Количественные показатели крови

Концентрацию в крови Hb, Er, Ht, L, тромбоцитов определяли с помощью автоматического анализатора (ABACUS, Венгрия).

Состояние коагуляционного гемостаза

Для оценки состояния коагуляционного гемостаза определяли протромбиновое время (ПТВ) (сек), протромбиновый индекс (ПТИ) с помощью Анализатора полуавтоматического гемостаза АПГ-2-02 с использованием реагентов фирмы «Ренам» (Россия).

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 10. Отличия между выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (U).

Общая методология оценки эффективности.

Оценку эффективности применения местных гемостатиков осуществляли с помощью рейтинговых баллов. Выраженность положительных изменений отдельных показателей ранжировали в порядке убывания, начисляя от 1 до 2 баллов. Общую эффективность образцов испытания оценивали по сумме рейтинговых баллов. Принимали, что с повышением количества рейтинговых баллов эффективность местного гемостатика снижается.

2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

2.1 Эффективность наружного гемостаза (% от общего количества применений в группе) (таблицы 2, 3)

После применения образцов гемостатических средств в течение 3-минутной компрессии на область повреждения сосуда по эффективности остановки наружного кровотечения образцы распределены в порядке убывания: 1 - «Целокс»-бинт; 2 - «Элларга»-бинт.

По эффективности повторного применения и 5-ти минутной компрессии образцы местных гемостатиков распределены в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт; 2 - «Целокс»-бинт.

По эффективности местного гемостаза после инфузии раствора Ритнге-ра образцы местных гемостатиков распределены в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт; 2 - «Целокс»-бинт.

Таблица 2 – Эффективность наружного гемостаза (% от общего количества применений в группе) у овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Истечение крови из раны («+» - есть; «-» - нет)									
	Через 3 мин от начала применения образца		После повторного применения образца в течение 5 мин		После инфузии раствора Рингера		После инфузии Реополи-глюкином		Через 24 ч от начала применения образца	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
«Элларга» - бинт (n = 7)	5+	71,4	4+	57,1	-	-	-	-	-	-
	2-	28,6	3-	42,9	7-	100,0	7-	100,0	7-	100,0
«Целокс»-бинт (n = 5)	3+	60,0	3+	60,0	1+	25,0	-	-	-	-
	2-	40,0	2-	40,0	4-	75,0	4-	100,0	4-	100,0

Таблица 3 – Рейтинговые баллы эффективности наружного гемостаза (% от общего количества применений в группе) у овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Истечение крови из раны («+» - есть; «-» - нет)					Итоговый рейтинг
	Через 3 мин от начала применения образца	После повторного применения образца в течение 5 мин	После инфузии раствора Рингера	После инфузии Реополи-глюкином	Через 24 ч от начала применения образца	
«Элларга» - бинт (n = 7)	2	1	1	1	1	6
«Целокс» бинт (n = 5)	1	2	2	1	1	7
Примечание: С повышением количества рейтинговых баллов эффективность местного гемостаза снижается.						

По эффективности местного гемостаза после инфузии Реополиглюкина образцы местных гемостатиков распределены в равном рейтинге: 1 - «Элларга»-бинт; 1 - «Целокс»-бинт.

По эффективности местного гемостаза через 24 часа от начала применения образцы местных гемостатиков распределены в равном рейтинге: 1 - «Элларга»-бинт; 1 - «Целокс»-бинт.

Вывод: По совокупной эффективности применения для остановки наружного кровотечения образцы местных гемостатиков распределены в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт; 2 - «Целокс»-бинт.

2.2 Суточная выживаемость животных (таблицы 4, 5)

В группе овец после применения образцов «Элларга»-бинт и «Целокс»-бинт суточная выживаемость составила 100,0%, и 88,9% соответственно. После применения «Целокс»-бинт гибель животного наступила в течение первых 2-х часов после применения.

Таблица 4 – Суточная выживаемость овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Результаты эксперимента					
	через 2 часа		через 4 часа		через 24 часа	
	выжило	погибло	выжило	погибло	выжило	погибло
«Элларга»-бинт (n = 7)	7 (100%)	0	7 (100%)	0	7 (100%)	0
«Целокс»-бинт (n = 5)	4 (80%)	1 (20%)	4 (80%)	0	4 (80%)	0

Таблица 5 – Рейтинговые баллы суточной выживаемости овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Результаты эксперимента			Общий рейтинговый балл
	через 2 часа	через 4 часа	через 24 часа	
«Элларга»-бинт (n = 7)	1	1	1	3
«Целокс»-бинт (n = 5)	2	1	1	4

Примечание: С повышением количества рейтинговых баллов суточной выживаемости эффективность местного гемостатика снижается.

Вывод: По показателю суточной выживаемости образцы гемостатических средств распределились по эффективности в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт, 2- «Целокс»-бинт.

2.3 Деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем (таблица 6)

Повреждение бедренной артерии у всех овец вызывало кровотечение, в результате которого снижалось систолическое (на 24,61 %, $p < 0,05$) и диастолическое (на 30,39 %, $p < 0,05$), артериальное давление, повышались ЧСС (на 56,64 %, $p < 0,05$) и ЧДД (на 108,19 /%, $p < 0,05$).

Применение образцов местных гемостатиков и инфузия раствора Рингера в расчетном объеме кровопотери : инфузия, равном 1 : 3 стабилизировали показатели гемодинамики с наилучшим эффектом у овец после применения образца «Элларга»-бинт, у которых определяемые параметры пришли к исходному уровню. У овец после применения «Целокс»-бинт в этот период показатели гемодинамики сохранялась на уровне после кровопотери.

Таблица 6. - Показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Показатели	Сроки исследования			
		Исходно	После кровопотери	После инфузии раствора Рингера	24 ч после ранения
«Элларга»-бинт (n = 7)	САД, мм.рт.ст	113,67±16,19	88,67±16,60*	110,11±21,66	118,25±14,47
	ДАД, мм.рт.ст	78,78±13,82	44,33±15,64*	65,56±13,88	77,63±10,08
	ЧСС, / мин	74,71±4,82	114,29±16,99*	90,43±6,55*	93,14±8,07*
	ЧДД, / мин	36,71±2,63	75,86±7,67*	46,86±3,34*	44,14±4,22*
«Целокс»-бинт (n = 5)	САД, мм.рт.ст	119,57±6,63	94,86±12,99*	94,29±18,06*	124,43±17,33
	ДАД, мм.рт.ст	76,43±15,30	59,14±19,46*	61,29±21,44	90,86±6,39
	ЧСС, / мин	77,20±5,17	122,00±16,91*	89,50±6,61*	100,00±7,79*
	ЧДД, / мин	34,60±3,44	70,00±2,45*	48,00±3,74*	41,50±2,08*

Вывод: По восстановлению деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем через 24 часа после ранения бедренной артерии образцы гемостатических средств распределились по эффективности в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт, 2- «Целокс»-бинт.

2.4 Количественные показатели крови (таблица 7)

В результате моделирования кровопотери и осуществления местного гемостаза гемостатическими средствами у овец развивалась постгеморрагическая анемия.

Таблица 7 – Количественные показатели крови у овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Наименование образца	Показатели	Сроки исследования		% изменения («+» /; «-» - увеличение/ уменьшение значения)	Рейтинговые баллы эффективности
		исходно	1 сутки		
«Элларга»-бинт (n = 7)	Гемоглобин	124,86±12,21	104,86±5,46	-16,02	1
	Кол-во эритроцитов	5,69±1,75	4,30±0,73	-24,43	2
	Гематокрит, %	20,67±4,19	16,50±2,87	-20,17	2
	Кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.	6270,86±1012,93	5213,57±802,17	-16,86	1
Общий рейтинговый балл					6
«Целокс»-бинт (n = 5)	Гемоглобин	121,40±7,57	94,00±15,03	-22,57	2
	Кол-во эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$.	4,02±0,57	3,62±0,97	-9,95	1
	Гематокрит, %	14,69±1,78	13,70±3,71	-6,74	1
	Кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$.	5976,40±659,83	4478,75±759,93	-25,06	2
Общий рейтинговый балл					6
Примечание: С повышением количества рейтинговых баллов эффективность местного гемостатика снижается.					

Вывод: По сохранению количественных показателей крови образцы гемостатических средств в целом сопоставимы: 1 - «Элларга»-бинт, 1 - «Целокс»-бинт.

2.5 Показатели коагуляционного гемостаза (таблица 8)

В результате повреждения бедренной артерии у животных развивалась кровопотеря с признаками гипо/гиперкоагуляции: снижался ПТИ в среднем на 18,57 %, ПТВ повышался на 14,32 %. По состоянию через 24 часа после повреждения бедренной артерии у овец после применения «Элларга»-бинт

показатели коагуляционного гемостаза не отличались от исходных, в то время как после применения «Целокс»-бинт отмечались признаки гипокоагуляции (снижение значения ПТИ, $p < 0,05$).

Таблица 8 – Показатели коагуляционного гемостаза у овец с краевым повреждением бедренной артерии после применения образцов местных гемостатических средств

Группы	Показатели	Сроки исследования			
		Исходное состояние до кровопотери	После кровопотери	После инфузии	24 часа после кровопотери
«Элларга»-бинт (n = 7)	ПТВ, сек	33,70±4,61	32,76±5,29	32,81±5,00	32,79±4,68
	ПТИ, %	54,34±8,68	45,27±11,99	49,81±11,81	47,96±10,90
«Целокс»-бинт (n = 5)	ПТВ, сек	35,62±3,37	33,45±5,41	36,30±15,10	32,15±9,09
	ПТИ, %	48,90±4,86	37,03±7,70	41,18±10,99	34,40±6,26 *

Примечание: * - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) относительно соответствующих исходных показателей.

Вывод: По восстановлению показателей коагуляционного гемостаза через 24 часа после повреждения бедренной артерии образцы гемостатических средств распределились по эффективности в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт, 2- «Целокс»-бинт.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате испытаний установлено, что образцы местных гемостатических средств обладают разной эффективностью относительно местного гемостаза, лабораторных показателей, и, в целом, выживаемости овец с поврежденной бедренной артерией.

По совокупности эффектов образцы гемостатических средств распределились по эффективности в порядке убывания: 1 - «Элларга»-бинт, 2- «Целокс»-бинт (таблица 9).

Таблица 9 – Рейтинговые баллы эффективности образцов местных гемостатических средств по совокупности эффектов у овец с поврежденной бедренной артерией

Наименование образца	Эффективность гемостаза в течение 24 ч	Суточная выживаемость	Деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем	Количественные показатели крови	Показатели коагуляционного гемостаза	Совокупный рейтинг
«Элларга»-бинт (n = 7)	6	3	1	6	1	17
«Целокс»-бинт (n = 5)	7	4	2	6	2	21

Примечание: С повышением суммы рейтинговых баллов эффективность местного гемостатика снижается.

Таким образом, на модели абсолютно смертельного, при неоказании помощи, массивного артериального кровотечения испытана эффективность двух местных гемостатических средств на основе хитозана. Исследования показали, что средство перевязочное гемостатическое «Элларга» бинт несколько эффективнее образца сравнения - средства гемостатического стерильного «Celox». В первую очередь это связано с отсутствием в опытной группе рецидивов кровотечения после восстановления уровня артериального давления на фоне инфузионной терапии, т.е. проведения первичных противошоковых мероприятий.

Схема и порядок проведения эксперимента

Длительность этапа	Время лечения	Основные этапы эксперимента	Контрольные точки	Документиро- вания
10'		Седация животного		
		↓		
30'		Размещение на столе, дача наркоза, установка датчиков для мониторинга ЖВФ, катетеризация яремной вены, осуществление доступа к бедренной артерии		
		↓	точка 1 (ис- следования 1,2,3)	
20'		Моделирование наружного кровотечения, мониторинг ЖВФ, остановка кровотечения		
	0 ч	↓		
60'		Наблюдение, мониторинг ЖВФ		
		↓		
	1 ч	Введение в/в кристаллоидного раствора, мониторинг ЖВФ	точка 2 (ис- следования 1,3)	
		↓		
120'	2 ч	Динамическое наблюдение, введение коллоидного раство- ра		
		↓		
240'	3 ч	Динамическое наблюдение	точка 3 (ис- следования 1,3)	
		↓		
1440'	24ч	ОКОНЧАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА	точка 4 (исследования 1,2,3,4)	

1. АД, ЧСС, ЧДД (1, 2, 3, 4)

2. Общий анализ крови (Hb, Eг, Ht, L) – (1, 4)

3. Гемостаз (протромбиновое время, тромбоциты, протромбиновый индекс) – (1, 2, 3, 4)

МЕТОДИКА

экспериментальных сравнительных испытаний эффективности местных гемостатических средств

Методика моделирования кровотечения и применения объекта испытания для остановки кровотечения

После введения анестетика (раствор Ксила/Золетил в соотношении 9:1) животное должно находиться в свободном состоянии; после заваливания набок (результат фармакологического действия анестетика) животное фиксируют на хирургическом столе. **В ходе манипуляций животное из наркоза не выводится.**

После подготовки (стрижка места проекции нанесения раны, обработка антисептиком – хлоргексидин) внутренней поверхности бедра животного в верхней трети бедра разрезом длиной 10–12 см параллельно и на 2 см ниже паховой складки осуществляют доступ к общей бедренной артерии, которую выделяют на протяжении 5 см и пережимают сосудистыми зажимами. Далее ножницами осуществляют рассечение бедренной артерии и с помощью кусачек (диаметром 4,5 мм) формируют дефект сосудистой стенки после чего разжимают зажимы. Длительность кровотечения составит до 30 сек. Кровь собирают тампонами в лоток и взвешивают на предмет определения объема кровопотери (создание кровопотери средней степени тяжести).

Затем из раны с помощью марлевого тампона извлекают кровь и её сгустки, тампонируют рану оцениваемыми образцами гемостатических средств, поверх которых помещают дополнительный марлевый тампон. После тампонирования раны в течении от 2 до 3 минут осуществляют ручную компрессию в области поврежденного сосудистого пучка. Визуально контролируется подтекание свежей крови из-под гемостатической повязки. Далее кожу над тампонированной раной зашивают провизорными швами.

Методика инфузионной терапии

После остановки кровотечения инфузионная терапия проводится путем вливаний плазмозамещающих растворов (раствор Рингера, Реополиглюкин) в заранее катетеризованную яремную вену животного.

Расчет объема вливаний основан на рекомендациях «Указаний по военно-полевой хирургии», издание 2013 года, в пересчете на массу животного и составляет Раствор Рингера – 40 мл/кг, Реополиглюкин - 20 мл/кг.

Инфузионная терапия проводится всем животным опытных групп и групп сравнения в одинаковой последовательности.

Инфузионная терапия начинается через 60 мин. после остановки кровотечения и продолжается в течение последующих 4 часов.

Коллоиды (реополиглюкин) начинают вводить не раньше, чем через 180 мин. после остановки кровотечения.

УТВЕРЖДАЮ

Врио начальника Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации
полковник медицинской службы

О.В.Чубарь

«26» 06 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комитета по этике биомедицинских исследований в ГНИИИ ВМ МО РФ
о возможности проведения исследований с использованием
экспериментальных животных

Планируемое в ходе выполнения НИР шифр «Элларга-Т» (Контракт № 01/17 от 14 июня 2017 г. между ООО «Нобр» (г. Москва) и ГНИИИ ВМ МО РФ) исследование на экспериментальных животных (овцы) эффективности гемостатического средства местного действия «Элларга», отвечает требованиям «Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований» (в редакции 2013 г.), «Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека» (принята резолюцией Генеральной конференции ЮНЕСКО 19.10.2005), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Утверждены приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) и может быть проведено в экспериментальной лаборатории вивария ГНИИИ ВМ МО РФ.

Рецензию представленных на испытания документов провел старший научный сотрудник 12 отдела 1 управления НИИЦ (ВМ ВМТ) ГНИИИ ВМ МО РФ доктор медицинских наук профессор Юркевич Юрий Васильевич. Согласно его заключению документация предоставлена в полном объеме и содержит необходимую информацию.

Заключение рецензента имеется в деле.

Председатель Комитета по этике
доктор медицинских наук

В.М. Добрынин

Секретарь Комитета по этике

Н.П. Хирина

Протокол заседания Комитета по этике № 4 от «26» 06 2017 г.