

О ПРОБЛЕМЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Шатохина Н.А.¹, Жуков С.В.¹, Морозов А.М.¹, Мнойн А.Х.¹, Муравлянцева М.М.¹, Рыжова Т.С.¹, Беляк М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: ammorozovv@gmail.com

Одной из серьезнейших проблем хирургической практики является периоперационное кровотечение, которое, согласно статистическим данным, сопровождает около 30% случаев и, несмотря на совершенствование хирургического оборудования, оптимизацию техник операций и значительные успехи в изучении физиологических и патофизиологических механизмов гемостаза, остается тяжелым осложнением как в интра-, так и в послеоперационном периоде. Современные кровоостанавливающие средства по воздействию на систему гемостаза классифицируются на специфические и неспецифические. К первой категории относят средства, которые имеют в составе соединения, непосредственно активирующие гемостаз или участвующие в системе коагуляции. Ко второй категории относят кровоостанавливающие материалы, которые оказывают на систему свертывания крови не прямое влияние, усиливая гемостаз благодаря своим физическим или химическим свойствам. В современной хирургической практике существует широкий спектр гемостатических средств, которые представлены различными биологическими и синтетическими соединениями, материалами, продуктами и их комбинациями, отличающимися химическими и физическими свойствами, механизмом действия, стоимостью, условиями и способом применения. Однако не существует идеального гемостатика, который позволил бы достигнуть эффективного гемостаза в абсолютном большинстве клинических ситуаций, сопряженных с риском хирургического кровотечения. В связи с этим в настоящее время все еще остро стоит вопрос о необходимости поиска новых и усовершенствованных гемостатических средств и их комбинаций, обеспечивающих быстрый и эффективный гемостаз в условиях хирургического вмешательства.

Ключевые слова: кровотечение, кровопотеря, гемостаз, коагулопатия, местные гемостатики, системные гемостатики.

ON THE PROBLEM OF USE OF HEMOSTATIC DRUGS IN SURGICAL PRACTICE

Shatokhina N.A.¹, Zhukov S.V.¹, Morozov A.M.¹, Mnoyan A.H.¹, Muravlyantseva M.M.¹, Ryzhova T.S.¹, Belyak M.A.¹

¹FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: ammorozovv@gmail.com

One of the most serious problems in surgical practice is perioperative bleeding, which, according to statistics, accompanies about 30% of cases and, despite the improvement of surgical equipment, optimization of surgical techniques and significant progress in studying the physiological and pathophysiological mechanisms of hemostasis, remains a serious complication both in intra- and intraoperative postoperative period. Modern hemostatic agents for the effect on the hemostatic system are classified into specific and non-specific. The first category includes agents that contain compounds that directly activate hemostasis or participate in the coagulation system. The second category includes hemostatic materials that have an indirect effect on the blood coagulation system, enhancing hemostasis due to their physical or chemical properties. In modern surgical practice, there is a wide range of hemostatic agents, which are represented by various biological and synthetic compounds, materials, products and their combinations, which differ in chemical and physical properties, mechanism of action, cost, conditions and method of application. However, there is no ideal hemostatic agent that would allow achieving effective hemostasis in the vast majority of clinical situations associated with the risk of surgical bleeding. In this regard, the question of the need to search for new and improved hemostatic agents and their combinations that provide fast and effective hemostasis in surgical intervention is still acute.

Keywords: bleeding, blood loss, hemostasis, coagulopathy, topical hemostatics, systemic hemostatics.

Одной из серьезнейших проблем хирургической практики является периоперационное кровотечение, которое, согласно статистическим данным, сопровождает около 30% операций и, несмотря на совершенствование хирургического оборудования, оптимизацию техник

операций и значительные успехи в изучении физиологических и патофизиологических механизмов гемостаза, остается тяжелым осложнением как в интра-, так и в послеоперационном периоде [1].

Массивная кровопотеря сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями, развивающимися путем патофизиологического каскада, в основе которого лежит резкое уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК). Без своевременной коррекции данный процесс неминуемо завершается таким жизнеугрожающим состоянием, как гиповолемический шок [2].

При наличии шока, гипоперфузии и повреждения эндотелия сосудов возникает острая коагулопатия, механизм которой связан с активацией протеина С, повреждением эндотелиального гликокаликса, высвобождением эндотелиального активатора тканевого плазминогена (tPA), истощением фибриногена и дисфункцией тромбоцитов. Кроме того, на фоне дефицита кровоснабжения нарастают метаболический ацидоз и гипотермия, еще более усиливающие эндогенную коагулопатию. Данные многофакторные процессы приводят к снижению прочности сгустка, аутогепаринизации и гиперфибринолизу и, как следствие, к усилению кровотечения [3, 4].

В такой ситуации возникает острая необходимость массивного переливания крови с целью восполнения ее компонентов и нормализации гемодинамики. Однако гемотрансфузия как самостоятельный метод имеет множество ограничений и осложнений [2, 4, 5].

Таким образом, неконтролируемые кровотечения составляют серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов, приводя к повышению госпитальной летальности, а также повышению финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Одним из ключевых моментов в решении данной проблемы является обеспечение надежного гемостаза при выполнении любого хирургического вмешательства, сопряженного с риском кровотечения [5, 6]. В связи с этим в настоящее время особое внимание исследователей и практиков направлено на поиск наиболее оптимальных гемостатических средств и их комбинаций, обеспечивающих быстрый и эффективный гемостаз в условиях хирургического вмешательства.

Цель исследования: провести обзор основных гемостатических средств, применяемых в современной хирургической практике.

Материал и методы исследования. В ходе настоящего исследования был проведен анализ современных российских и иностранных литературных источников, а также актуальных научных работ в области хирургии, содержащих информацию о гемостатических средствах, применяемых в современной хирургической практике.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время существует широкий спектр гемостатических средств, которые применяются с общей целью – улучшить и ускорить

коагуляцию при минимизации побочных эффектов [7]. В хирургической практике к гемостатикам предъявляются определенные требования, а именно: идеальный гемостатик должен быстро и эффективно останавливать кровотечение (<1 мин) и предотвращать его при последующих манипуляциях, демонстрировать высокую биосовместимость и биобезопасность, быть удобным в использовании [8, 9].

Современные кровоостанавливающие средства по воздействию на систему гемостаза классифицируются на специфические и неспецифические. К первой категории относят средства, которые имеют в составе соединения, непосредственно активирующие гемостаз или участвующие в системе коагуляции. Ко второй категории относят кровоостанавливающие материалы, которые оказывают на систему свертывания крови не прямое влияние, усиливая гемостаз благодаря своим физическим или химическим свойствам. К последней группе также можно отнести гемостатики, содержащие вещества, местно суживающие сосуды (например, адреналин), и перекись водорода. В отдельную категорию выделяют комбинированные гемостатические средства, сочетающие в себе два или более из указанных выше гемостатических соединения или материала [10].

С практической точки зрения наибольший интерес представляет классификация, основанная на механизме действия гемостатических средств и связанная с методикой и условиями их применения. Согласно данной классификации, различают гемостатики резорбтивного и местного действия. Гемостатический эффект кровоостанавливающих средств системного действия наступает при введении или всасывании препаратов данной группы в кровоток, а локального действия – при их непосредственном контакте с кровоточащими тканями [11]. Таким образом, препараты первой группы широко применяются как при внутреннем и наружном кровотечении, так и в случае отсутствия явного источника, а также при системных сдвигах в системе гемостаза, тогда как местные гемостатики представляют наибольший интерес при наружном кровотечении и в ситуациях, когда есть непосредственный доступ к источнику кровотечения [9].

Фармакологические гемостатические агенты системного действия предназначены, главным образом, для парентерального или энтерального введения и представлены средствами заместительной терапии, содержащими непосредственные компоненты свертывающей системы, а также препаратами, оказывающими на нее прямое действие [12].

К средствам заместительной терапии относят гемостатики, в состав которых входят недостающие элементы системы гемостаза, такие как различные факторы свертывающей системы, тромбоциты, плазма крови, фибриноген и фибрин-мономер, а также витамин К и некоторые другие. При этом применение препаратов данной группы патогенетически обусловлено в клинических ситуациях, сопряженных с наследственными или

приобретенными коагулопатиями, вызванными кровопотерей, передозировкой антикоагулянтов непрямого действия и дефицитом витамина К. Прямое же действие гемостатиков системного действия реализуется через усиление свертывающей системы и/или ингибирования противосвертывающей системы с применением, главным образом, антидотов гепарина (протамин сульфат, полибрен) и антифибринолитиков (транексамовая, аминокапроновая кислоты) [13, 14].

Системные кровоостанавливающие средства можно разделить на продукты крови и синтетические материалы. К первой группе относят свежзамороженную плазму (СЗП), высушенную плазму, тромбоциты и концентраты факторов свертывания крови, а ко второй – синтетические тромбоциты, полимеры и композиционные материалы.

СЗП применяются в качестве заместительной терапии у пациентов с множественной недостаточностью факторов свертывания, включая витамин К-зависимый дефицит вследствие терапии варфарином, а также с целью быстрого восполнение потери плазмы в острую фазу кровотечения. В настоящее время свежзамороженная плазма и плазма, замороженная в течение 24 часов, являются наиболее часто используемыми продуктами плазмы. Однако, учитывая, что плазму получают из цельной донорской крови, ее применение сопряжено со всеми рисками и осложнениями гемотрансфузии и требует проведения тестирования на совместимость групп крови донора и реципиента по системе АВО. Помимо этого, перед применением замороженной плазмы ее необходимо подвергнуть дефростации, что увеличивает время подготовки и введения препарата, поэтому в ряде случаев целесообразнее применение сухой плазмы, которая может храниться в незамороженном виде [15, 16]. Кроме того, согласно ряду исследований, применение плазмы при кровотечениях, вызванных передозировкой антикоагулянтов непрямого действия, показало меньшую эффективность, чем введение концентрата протромбинового комплекса (КПК) [15, 17].

КПК – это препараты человеческого протромбинового комплекса, содержащие витамин К-зависимые факторы II, VII, IX, X (четырёхфакторный) или II, IX, X (трехфакторный). Основными преимуществами данных средств являются высокое содержание факторов в небольшом объеме и возможность быстрого введения. Однако применение КПК в чистом виде сопровождается высоким риском тромбообразования вследствие выраженной нагрузки неактивными формами факторов свертывания. С целью компенсации данного негативного свойства КПК в их состав добавляют антикоагулянтные белки С и S. Также необходимо учитывать, что тромбогенность данного гемостатического препарата зависит от режима введения и увеличивается при повторных инфузиях в больших дозах [16, 17].

В качестве гемостатических средств системного действия также могут быть применены и монофакторные препараты. Однако необходимо учитывать, что, как и любые средства заместительной терапии, данные препараты будут эффективны только в случае дефицита соответствующего фактора, поэтому в вопросе профилактики и лечения переоперационных кровотечений они менее перспективны, чем комбинированные препараты [18, 19].

Широкое распространение в качестве гемостатического средства получили препараты фибриногена и фибрина в виде концентрата фибриногена и фибрин-мономера. Важными преимуществами применения концентрата фибриногена являются возможность его быстрого применения и отсутствие необходимости согласования по системе АВО [11, 18, 20, 21]. Также, согласно ряду исследований, возможно внутривенное профилактическое введение в низкой дозе (0,25 мг/кг) фибрин-мономера, что способствует уменьшению риска кровотечения, в том числе на фоне активации фибринолитических реакций, которые имеют место при коагулопатии и антикоагулянтной терапии. При этом эффективность фибрин-мономера в таких условиях приближается к эффектам транексамовой кислоты [20].

Традиционно для коррекции коагулопатии, сопровождающейся гиперфибринолизом, используются антифибринолитики, такие как транексамовая (ТКК) и аминокaproновая кислоты (АКК) [21]. Данные соединения обладают схожим механизмом действия и, оказывая прямое действие на систему гемостаза – связываясь с плазминогеном, ингибируют фибринолиз, что способствует увеличению плотности тромба.

В последние десятилетия транексамовая кислота вновь получила широкое распространение в хирургической практике в качестве гемостатика системного действия, применяемого в ситуациях, потенциально связанных с явными и скрытыми кровотечениями.

ТКК по сравнению с АКК имеет более стабильную химическую структуру и в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показывает наибольшую эффективность.

Обычно ТКК вводят внутривенно. Однако имеются данные, что местное применение ТКК уменьшает хирургическое кровотечение так же эффективно, как внутривенное введение; установлено, что ТКК оказывает антифибринолитический эффект при минимальной концентрации в крови 5 мг/л. Однако необходимо учитывать, что эффект от ее применения варьирует в зависимости от режима введения и вида действующего активатора [11, 21]. Кроме того, согласно ряду исследований, также в зависимости от режима введения ТКК обладает противовоспалительным или провоспалительным действием [22].

В дополнение к вышеупомянутым системным гемостатическим средствам существует несколько биологических и синтетических агентов, таких как сушеные тромбоциты, синтетические тромбоциты, синтетические полимеры, наночастицы для внутривенного введения и некоторые другие. В настоящее время ведутся активные исследования по

разработке и внедрению данных гемостатических материалов и их соединений в клиническую практику [11].

За последние десятилетия в хирургической практике наблюдается значительный прогресс в области локальных/местных гемостатических средств [6, 11]. Кровоостанавливающие средства местного действия обеспечивают контроль кровотечения, в основном в сложных хирургических условиях или в случае, если пациенты страдают врожденными или приобретенными коагулопатиями [11, 23]. При этом к местным гемостатикам также предъявляют определенные требования, среди которых, помимо общих, следует отдельно отметить такие, как атравматичность, высокая адсорбционная способность, плотное прилегание к раневой поверхности, отсутствие раздражающего действия, а также желательное наличие антисептического эффекта и стимулирующего действия на процесс регенерации тканей [8, 9].

Таким образом, классификация местных аппликационных гемостатиков более сложная и подразумевает оценку сразу нескольких критериев. Так, по агрегатному состоянию и форме местные гемостатики классифицируются на бинты, марлевые и мембранные листы, губки, порошки, гели, пасты, пены, растворы и частицы. Также они разделяются на группы по основному материалу изготовления, где наиболее распространены гемостатики на основе коллагена, целлюлозы, желатина, хитозана и синтетических полимерных материалов. Кроме того, данные препараты можно классифицировать по наличию и отсутствию дополнительных химически активных веществ [11, 23].

Активные агенты для местного применения представляют собой категорию гемостатиков, которые оказывают прямое действие на гемостаз за счет наличия в составе таких факторов свертывания, как фибриноген и тромбин. Обычно они представлены текучей жидкой формой или в сочетании с коллагеном, в виде клея и пластыря соответственно. Эти агенты иногда также называют адгезивными кровоостанавливающими средствами из-за их гемостатического и адгезивного герметизирующего действия [7, 14].

Адгезивные кровоостанавливающие средства участвуют на поздних стадиях каскада коагуляции с образованием фибринового сгустка. Обычно они состоят из двух основных компонентов: очищенного фибриногена человека и тромбина. Однако в их состав могут быть добавлены и другие действующие вещества: фактор XIII, фибронектин и антифибринолитические агенты, такие как апротинин или транексамовая кислота. Жидкие фибриновые адгезивы можно использовать после хирургического гемостаза для устранения остаточного просачивания, особенно на обширных открытых поверхностях тканей и сосудистых анастомозах. Пенофибриновые клеи лучше подходят для неровных и глубоких поверхностей. Жидкие фибриновые адгезивы содержат как фибриноген, так и тромбин.

Высокая концентрация фибриногена увеличивает прочность сгустка, тогда как высокая концентрация тромбина уменьшает время свертывания. При этом клеи не вызывают ни воспалительной реакции, ни некроза тканей и, что немаловажно, метаболизируются путем фибринолиза и фагоцитоза так же, как эндогенный фибрин [7, 14].

Фибриновые пластыри эффективны при продолжающемся тяжелом кровотечении, а также для предотвращения просачивания и обеспечения контроля остаточного кровотечения из сосудистого анастомоза. Главное преимущество фибринового пластыря по сравнению с жидкими препаратами заключается в механической поддержке, обеспечиваемой коллагеном или окисленной матрицей целлюлозы. Такие свойства обеспечивают лучшее прилегание материала к кровоточащим тканям и предотвращают «эффект растекания», наблюдаемый при использовании жидких клеев. Однако главным недостатком фибринового пластыря является его высокая стоимость [7, 14].

Механические кровоостанавливающие средства содержат в своем составе окисленную целлюлозу, желатин, коллаген и абсорбируемые продукты растительного происхождения, которые при непосредственном нанесении на кровоточащую поверхность способствуют активации и агрегации тромбоцитов, а также абсорбируют большое количество жидкости. Благодаря этому в области кровотечения создается специфическая матрица и активируется внешний путь свертывания крови. Однако необходимо учитывать, что механические кровоостанавливающие средства реализуют свой эффект через продукцию фибрина, а также не стимулируют активацию тромбоцитов при отсутствии компонентов плазмы, особенно факторов VIII и XII, следовательно, эти агенты подходят только для пациентов с сохраненным каскадом коагуляции. Таким образом, эти гемостатики могут быть использованы у пациентов с функциональной неповрежденной системой коагуляции в качестве агентов первого ряда из-за их немедленной доступности и высокой рентабельности [14, 24].

Герметики представлены широким спектром продуктов, которые создают за счет ковалентной полимеризации между собой и прилегающими тканями специфический барьер, который препятствует протеканию и кровотечению. В зависимости от основного вещества, входящего в состав данных гемостатиков, герметики можно разделить на четыре категории: герметики на основе фибрина, полиэтиленгликоля (ПЭГ), альбумина с глутаральдегидом и цианоакрилата. Соответственно эти материалы отличаются друг от друга механизмом действия, показаниями и противопоказаниями. Идеальный герметик должен быть прочным, гибким, быстро схватывающимся, стерильным [7, 14, 24].

Гемостатические повязки представляют собой марлю или другой тканый материал, пропитанный активными кровоостанавливающими ингредиентами. Благодаря возможности быстрого применения данная форма гемостатиков получила большее распространение в

качестве средства экстренной помощи на догоспитальном этапе и представляет наименьший интерес в качестве гемостатического средства в хирургической практике. Также нельзя не отметить наличие современных местных гемостатических средств в виде гранул, порошка и некоторых других форм, которые показывают наибольшую эффективность при наличии ран неправильной формы и труднодоступных источников кровотечения. Однако данные продукты также нашли наибольшее применение на догоспитальном этапе [25].

Выводы. В современной хирургической практике существует широкий спектр гемостатических средств, которые представлены различными биологическими и синтетическими соединениями, материалами, продуктами и их комбинациями, отличающимися химическими и физическими свойствами, механизмом действия, стоимостью, условиями и способом применения. Однако не существует идеального гемостатика, который позволил бы достичь эффективного гемостаза в абсолютном большинстве клинических ситуаций, сопряженных с риском хирургического кровотечения. В связи с этим в настоящее время все еще остро стоит вопрос о необходимости поиска новых и усовершенствованных гемостатических средств и их комбинаций, обеспечивающих быстрый и эффективный гемостаз в условиях хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Ghadimi K., Levy H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 3. P. 18-30. DOI: 10.1093/bja/aew358.
2. Феськов А.Э., Соколов А.С., Солошенко С.В. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана // *Медицина неотложных состояний* 2017. № 2 (81). С. 95-98.
3. Kander T., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *Journal of International Medical Research*. 2019. Vol. 47 (8). P. 3559-3568. DOI: 10.1177/0300060519861469.
4. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 3. P. 31–43. DOI: 10.1093/bja/aew328.
5. Змачинский В.А., Цвирко Д.Г., Дмитриев В.В. Алгоритм гемостатической терапии при острой кровопотере // *Медицинские новости*. 2016. № 12. С. 23-26.
6. Бондарев Г.А., Липатов В.А., Лазаренко С.В. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 8. С. 61-68. DOI: 10.17116/hirurgia202008161.

7. Tompeck A.J., Gajdhar A.U.R., Dowling M. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020. Vol. 88 (1). P. e1-e21. DOI: 10.1097/TA.0000000000002508.
8. Wang X.X., Liu Q., Sui J.X. Recent Advances in Hemostasis at the Nanoscale. *Adv Healthc Mater.* 2019. Vol. 23. P. e1900823. DOI: 10.1002/adhm.201900823.
9. Wang L., You X., Dai C. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management. *Biomater Science.* 2020. Vol. 8 (16). P. 4396-4412. DOI: 10.1039/d0bm00781a.
10. Zheng C., Zeng Q., Pimpi S. Research status and development potential of composite hemostatic materials. *Journal of Materials Chemistry B.* 2020. Vol. 25. P. 5395-5410. DOI: 10.1039/d0tb00906g.
11. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative // *Military Medical Research.* 2020. Vol. 7 (1). P. 13. DOI: 10.1186/s40779-020-00241-z.
12. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств // *Новости хирургии.* 2018. № 1. С. 81-95.
13. Земляной А.В. Средство местного гемостаза — текучая активная гемостатическая матрица // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогов.* 2019. Номер. 5. С. 104-115. DOI: 10.17116/hirurgia2019051104.
14. Huang L., Liu G.L., Kaye A.D. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. *Advances in Therapy.* 2020. Vol. № 37 (10). P. 4132-4148. DOI: 10.1007/s12325-020-01467-y.
15. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Siegal D.M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016. Vol. № 5. P. 879-890. DOI: 10.1160/TH16-04-0266.
16. Liu Q.P., Carney R., Sohn J. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion.* 2019. Vol. 2. P. 707-713. DOI: 10.1111/trf.15035.
17. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов // *Гематология и трансфузиология.* 2018. № 1. С. 78-91.
18. Sanders S., Tien H., Callum J. Fibrinogen Concentrate in the Special Operations Forces Environment. *Military Medicine.* 2018. № 1. P. e45-e50. DOI: 10.1093/milmed/usx057.
19. Nascimento B., Levy J.H., Tien H. Cryoprecipitate transfusion in bleeding patients. *CJEM.* 2020. Vol. S2. P. S4-S11. DOI: 10.1017/cem.2019.409.
20. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в

эксперименте // Патология кровоснабжения и кардиохирургия. 2020. № 1. С. 78-86. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-78-86.

21. Будник И.А., Морозова О.Л., Цымбал А.А. Анализ влияния транексамовой кислоты, фактора XIII и концентрата фибриногена на формирование и лизис кровяного сгустка при избыточном фибринолизе, индуцированном тканевым и урокиназным активатором плазминогена // Гематология и трансфузиология. 2018. № 1. С. 55-64. DOI: 10.25837/НАТ.2018.86.1.005.

22. Barrett C.D., Kong Y.W., Yaffe M.B. Influence of Tranexamic Acid on Inflammatory Signaling in Trauma. *Semin Thromb Hemost.* 2020. Vol. 46 (2). P. 183-188. DOI: 10.1055/s-0040-1702169.

23. Липатов В.А., Ершов М.П., Сотников К.А. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств // *Innova.* 2016. № 2 (3). С. 64-69.

24. Chiara O., Cimbanassi S., Bellanova G. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surgery.* 2018. Vol. 18 (1). P. 68. DOI: 10.1186/s12893-018-0398-z.

25. Julien C., Chauvin A., Didelot N. Pansements hémostatiques procoagulants et hémorragies (Procoagulant hemostatic dressings and hemorrhages). *Revue de L'infirmière.* 2021. Vol. 70 (273). P. 23-26. DOI: 10.1016/j.revinf.2021.06.006.