

РОЛЬ ФЛЕБОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГЕМОРРОЯ

Белик Б.М.¹, Ковалев А.Н.¹, Хатламаджиян А.Л.²

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, кафедра общей хирургии, г. Ростов-на-Дону
(ректор – профессор С.В.Шлык)

² МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко», г. Ростов-на-Дону
(главный врач – Д.В.Сизякин)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить клиническую эффективность применения флеботропного препарата Детралекс (микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ) в комплексном лечении больных с острым геморроем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен сравнительный анализ результатов лечения 293 пациентов с острым геморроем, которые составили две группы клинических наблюдений. У 145 пациентов (I группа) проводилась стандартная медикаментозная терапия. У 148 пациентов (II группа) на фоне стандартного лечения дополнительно назначался флеботонизирующий препарат Детралекс. Программа исследований включала определение содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов, оценку выраженности болевого синдрома (VRS) и параметров качества жизни (опросник SF-36).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что применение МОФФ в комплексном лечении больных с острым геморроем способствует более быстрому устранению отека и воспаления, уменьшению выраженности тромбоза геморроидальных узлов, купированию болевого синдрома и повышению показателей качества жизни пациентов, сопровождается отчетливым регрессом лабораторных маркеров воспалительной реакции. Это позволяет увеличить число хороших результатов лечения острого геморроя с 66,2% до 89,9%, то есть на 23,7% и снизить количество неудовлетворительных результатов с 4,2% до 1,3%, то есть на 2,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Включение препарата Детралекс в программу медикаментозного лечения острого геморроя способствует более быстрой ликвидации клинических и лабораторных проявлений заболевания и позволяет улучшить результаты лечения этой категории больных.

[Ключевые слова: острый геморрой, флеботропная терапия, препарат Детралекс]

ADMINISTRATION OF PHLEBOTROPIC DRUGS DURING COMPLEX TREATMENT OF ACUTE HEMORRHOIDS

Belik B.M.¹, Kovalev A.N.¹, Khatlamadzhyan A.L.²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian, Department of General Surgery, Rostov-on-Don, Russia

² Municipal Budgetary Healthcare Institution «N.A. Semashko Municipal Hospital No. 1», Rostov-on-Don, Russia

OBJECTIVES OF RESEARCH. To assess the clinical effectiveness of phlebotropic drug Detralex (Micronized purified flavonoid fraction (MPFF)) during complex treatment of patients with acute hemorrhoids.

MATERIALS AND METHODS. A comparative analysis of treatment outcomes of 293 patients with acute hemorrhoids was conducted. All patients were divided into two groups for further clinical observations. Standard drug therapy was performed for 145 patients (group I). For 148 patients (group II), in addition to the standard treatment, phlebotropic drug Detralex was additionally initiated. Research program included detection of content of acute inflammatory phase reactants and pro-inflammatory cytokines in blood plasma, evaluation of pain syndrome severity (VRS) and quality of life parameters (SF-36 questionnaire).

RESULTS. Initiation of MPFF with complex treatment of patients with acute hemorrhoids was found to be contributed to faster elimination of edema and inflammation, a decrease in severity of hemorrhoids thrombosis, relief of pain syndrome and improvement in patients' quality of life, along with well-marked regression of laboratory markers of inflammatory reaction. This allows to increase the number of good outcomes of acute hemorrhoids treatment from 66.2% to 89.9%, that is by 23.7% and to reduce the number of unsatisfactory outcomes from 4.2% to 1.3%, that is by 2.9%.

CONCLUSION. Inclusion of Detralex into program of acute hemorrhoids treatment contributes to a faster elimination of clinical and laboratory manifestations of the disease and allows improving the results of treatment for this category of patients.

[Key words: acute hemorrhoids, phlebotropic therapy, Detralex]

Адрес для переписки: Белик Борис Михайлович, пр-т Ворошиловский, д. 105, Ростов-на-Дону, 344000;

тел.: +7 (904) 500-64-42; e-mail: bbelik@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Геморрой по-прежнему является одной из

самых распространенных патологий среди заболеваний прямой кишки и анального канала.

Распространенность геморроя составляет 120-140

случаев на 1000 человек взрослого населения, а его удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки достигает 34-41%. При этом за последние годы отмечается отчетливая тенденция к заметному увеличению числа больных острой формой геморроя, проявляющейся тромбозом и воспалением геморроидальных узлов, а также вовлечением в воспалительный процесс тканей перианальной области [3,6].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику различных малоинвазивных хирургических технологий, оперативное лечение острого геморроя до настоящего времени сопровождается достаточно большим количеством рецидивов и послеоперационных осложнений. Это свидетельствует о необходимости уточнения показаний к хирургическому лечению и сроков его проведения, совершенствования способов и методов оперативного вмешательства, а также оптимизации программы консервативного лечения при остром геморрое и в периоперационном периоде [3,5].

При остром геморрое программа консервативного лечения складывается из общего и местного применения обезболивающих и противовоспалительных средств в сочетании с физиотерапией [6]. В последние годы появились исследования, указывающие на целесообразность применения флеботропных препаратов в комплексной медикаментозной терапии у пациентов с острым геморроем, а также после хирургического лечения хронической формы заболевания [1,4,6,8-12]. В частности, накопленный к настоящему времени опыт по применению препарата Детралекс (Daflon 1000 mg) – микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ), включающей микронизированный диосмин, гесперидин, диосметин, линарин и изориофоллин, убедительно доказывает не только его эффективность, но и безопасность применения у пациенток с острым геморроем даже во время беременности [2]. В сложившейся ситуации возникла необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на поиск наиболее оптимальной программы консервативного лечения острого геморроя, включая уточнение режима применения флеботропных препаратов при сочетании их с топическими средствами. При этом представляется важным определение четких показаний к применению консервативных методов лечения острого геморроя, а также объективный анализ их эффективности. Кроме того, проведение указанных исследований будет направлено на уменьшение риска развития рецидива заболевания и послеоперационных осложнений при последующем хирургическом лечении геморроя.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность применения МОФФ (препарата Детралекс) в комплексном лечении больных острым геморроем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу включены 293 пациента, находившихся на амбулаторном лечении в период с 2012 по 2017 гг. 115 (39,2%) больных были лицами мужского пола, в 178 (60,7%) наблюдениях острым геморроем отмечался у женщин. Возраст больных варьировал от 18 до 75 лет. Выраженность тромбоза и воспаления геморроидальных узлов оценивали в соответствии с градацией острого геморроя на три степени на основе классификации Ю.А.Шельгина и соавт. [6].

Всем пациентам проводилось пальцевое исследование прямой кишки, аноскопия, ректоскопия (при необходимости – колоноскопия). В образцах плазмы крови больных исследовали содержание белков острой фазы воспаления (церулоплазмин, фибриноген, С-реактивный белок) общепринятыми методами и определяли уровни основных провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1-β (IL-1β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8) и фактора некроза опухоли – α (TNF-α) с помощью соответствующих тест-наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для лабораторных исследований и осмотр пациентов осуществляли при поступлении, а также на 1-е, 5-е, 10-е и 20-е сутки лечения. В качестве контрольных значений использовали данные, полученные у 20 здоровых лиц, у которых все выше-названные лабораторные показатели исследовали аналогично.

Методом случайной выборки все больные были разделены на две группы. I группу (группу сравнения) составили 145 пациентов, которые получали стандартный курс медикаментозной терапии (ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и местные комбинированные обезболивающие препараты), а также магнито-лазерную терапию на 4-х канальном аппарате «Матрикс». Во II (основную) группу включены 148 пациентов, получавших стандартный курс медикаментозного лечения острого геморроя с дополнительным использованием флеботонизирующего препарата Детралекс, а также магнито-лазерную физиотерапию. Детралекс 1000 мг назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-4-х дней, затем по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Обе группы больных на момент начала лечения были сопоставимы по выраженности клинических проявлений острого геморроя с учетом степени заболевания (Табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных I и II групп по степени острого геморроя

Степени геморроя	Количество больных			
	I группа (n=145)		II группа (n=148)	
	абс.	%	абс.	%
I степень	35	24,1	30	20,3
II степень	42	29,0	45	30,4
III степень	68	46,9	73	49,3

В рамках исследования в группах обследуемых пациентов учитывали и сравнивали следующие показатели. Выраженность болевого синдрома оценивали по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале оценки боли (Verbal Rating Scale, VRS). При этом интенсивность болевого синдрома оценивалась в баллах самим пациентом в диапазоне от 0 (отсутствие боли) до 5 (очень сильная боль) баллов (Рис. 1).

Качество жизни пациентов оценивали с помощью стандартного опросника SF-36, включающего 8 шкал, объединенных в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (физическое функционирование – PF, ролевое функционирование – RP, интенсивность боли – BR, общее здоровье – GH) и психологический (жизнеспособность – VT, социальное функционирование – SF, эмоциональное функционирование – RE, психологическое здоровье – MH). С этой целью использовали специальный онлайн-калькулятор для подсчета параметров качества жизни по опроснику SF-36. При этом показатели каждой шкалы могли варьировать от 0 до 100 баллов. Результаты лечения больных с острым геморроем оценивали по следующим критериям: хорошие результаты – полная ликвидация основных проявлений заболевания; удовлетворительные результаты – значительное уменьшение выраженности основных проявлений заболевания (тромбоза, отека, воспаления и степени выпадения узлов); неудовлетворительные результаты – сохра-

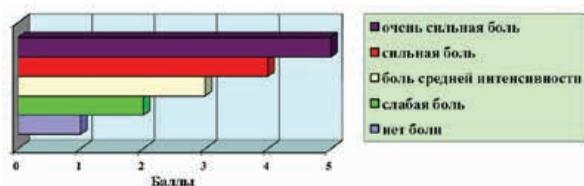


Рисунок 1. Оценка выраженности болевого синдрома у пациентов с острым геморроем по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982)

нение или прогрессирование основных проявлений заболевания, присоединение воспалительных и геморрагических осложнений). Также в обеих группах больных в динамике лечения проведено сравнительное исследование содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и уровня провоспалительных цитокинов.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием компьютерной программы Statistica 7.0 for Windows. Для всех количественных параметров определяли средние значения и стандартные ошибки выборок. Все выборки проверены на соответствие нормальному распределению показателей по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, изменение параметров в одной группе пациентов в динамике наблюдения – с использованием рангового критерия парных сравнений Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов II группы, получавших препарат Детралекс, явления острого геморроя протекали в более легкой форме и купировались в более ранние сроки по сравнению с пациентами I группы. Так, уже начиная с 5-х суток лечения, выраженность болевого синдрома и отека у пациентов II группы оценивалась достоверно ниже, чем у больных I группы (Рис. 2). При этом у пациентов II группы болевой синдром был купирован на $4,2 \pm 1,1$ сутки, тогда как у больных I группы – лишь на $7,2 \pm 1,1$ сутки.

Результаты оценки качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 в динамике лечения показали, что пациенты II группы, получавшие препарат Детралекс, на 10-е сутки оценивали свой физический и психологический компоненты здоровья достоверно выше по сравнению с больными I группы в аналогичные сроки (Рис. 3).

Сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов у пациентов острым геморроем в I и II группах на фоне проводимого лечения представлена в таблице 2.

Из представленных данных следует, что у пациентов обеих групп на момент поступления наблюдалось достоверное повышение в плазме крови содержания белков острой фазы воспаления и концентрации всех исследуемых провоспалительных цитокинов. При этом наиболее отчетливо были

Таблица 2. Сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови белков острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов у пациентов острым геморроем в I и II группах (M±m)

Показатели	Группы больных	Контрольные значения	Этапы исследования			
			На момент поступления	В динамике лечения		
				5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Церулоплазин, г/л	I группа	0,32±0,05	0,83±0,14	0,74±0,11	0,68±0,13	0,46±0,05
	II группа		0,89±0,12**	0,52±0,09	0,40±0,07*	0,37±0,04***
Фибриноген, г/л	I группа	2,61±0,02	4,74±0,18	4,31±0,15	3,84±0,17	2,86±0,11
	II группа		4,83±0,21**	3,95±0,16	3,13±0,12	2,67±0,08***
С-реактивный белок, мг/л	I группа	1,69±0,01	15,94±2,85	10,36±1,27	7,41±1,33	4,21±1,07
	II группа		16,15±2,53**	8,51±1,19**	4,25±1,21	2,83±0,15
IL-1β, пг/мл	I группа	3,12±1,56	4,77±0,62***	4,59±0,31*	4,38±0,13*	3,85±0,16*
	II группа		4,83±1,12***	4,11±0,16*	3,90±0,15*	3,51±0,12*
IL-6, пг/мл	I группа	4,63±1,22	7,78±1,54	7,49±1,21	6,88±0,85	5,92±0,71*
	II группа		8,26±1,61**	5,24±1,02*	5,07±0,59*	4,60±0,44*
IL-8, пг/мл	I группа	34,5±2,3	69,6±3,5	67,9±3,7	61,5±3,5	52,9±3,1
	II группа		71,2±4,3**	59,4±3,1	51,2±3,2	47,1±2,4
TNF-α, пг/мл	I группа	2,44±0,22	3,98±0,31	3,91±0,23	3,85±0,27	3,60±0,15
	II группа		4,47±0,42**	3,50±0,17	3,29±0,25	3,24±0,11

Примечание. Статистически недостоверные различия (p>0,05): * – по сравнению с контрольными значениями; ** – между группами

увеличены уровни С-реактивного белка (более, чем в 9 раз) и церулоплазмينا (более, чем в 2,5 раза), а также концентрации IL-8 (более, чем в 2 раза), IL-6 и TNF-α (более, чем в 1,6 раза) по сравнению с контрольными значениями.

В условиях проведения комплексной медикаментозной терапии с использованием флеботропного препарата Детралекс у пациентов II группы, начиная с 5-х суток, содержание в плазме крови церулоплазмينا и фибриногена, а также концентрации IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α были достоверно ниже, чем у больных I группы. В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп на фоне проводимого лечения отмечался постепенный регресс всех исследуемых лабораторных показателей воспалительной реакции, который был более отчетливо выражен у пациентов II группы. Вместе с тем необходимо указать, что даже на 20-е сутки наблю-

дения, когда у пациентов обеих групп в большинстве случаев ликвидировались клинические признаки острого воспаления геморроидальных узлов, сохранялось достоверное увеличение содержания в плазме крови С-реактивного белка, а также концентрации IL-8 и TNF-α по сравнению с контрольными значениями.

Сравнительная оценка результатов лечения пациентов в I и II группах с учетом степени острого геморроя представлена в таблице 3. Приведенные данные свидетельствуют, что в I группе хорошие результаты лечения получены у 96 (66,2%) пациентов, удовлетворительные результаты – у 42 (29,0%) и неудовлетворительные результаты – у 7 (4,2%) больных. Во II группе хорошие результаты лечения отмечены у 133 (89,9%) пациентов, удовлетворительные результаты – у 13 (8,8%) и неудовлетворительные результаты – лишь у 2 (1,3%) пациентов.

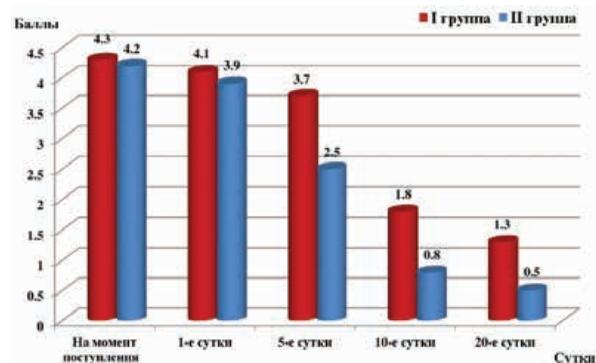


Рисунок 2. Сравнительная оценка выраженности болевого синдрома по VRS (баллы) у пациентов с острым геморроем в I и II группах в динамике лечения

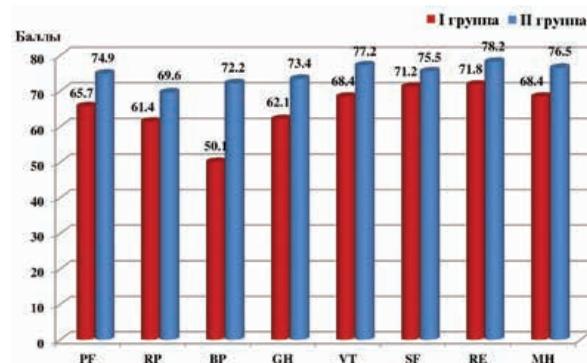


Рисунок 3. Сравнительная оценка качества жизни по шкале SF-36 у пациентов с острым геморроем в I и II группах через 10 дней лечения

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов лечения больных с острым геморроем в I и II группах

Степень геморроя	Группы больных	Результаты лечения					
		Хорошие		Удовлетворительные		Неудовлетворительные	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I степень	I группа (n=35)	32	91,4	3	8,6	-	-
	II группа (n=30)	30	100,0	-	-	-	-
II степень	I группа (n=42)	31	73,8	9	21,4	2	4,8
	II группа (n=45)	42	93,3	3	6,7	-	-
III степень	I группа (n=68)	33	48,5	30	44,1	5	7,4
	II группа (n=73)	61	83,6	10	13,7	2	2,7
Всего больных	I группа (n=145)	96	66,2	42	29,0	7	4,8
	II группа (n=148)	133	89,9	13	8,8	2	1,3

Таким образом, у пациентов II группы, получавших флеботропный препарат Детралекс, независимо от степени выраженности проявлений заболевания получены лучшие результаты лечения, чем у больных I группы. При этом осложнений, связанных с применением МОФФ у пациентов с острым геморроем, нами не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные показали, что наиболее часто за амбулаторной помощью обращаются пациенты с острым геморроем II-III стадий (228 больных из 293, т.е. 77,8%) на фоне выраженного болевого синдрома, отека, тромбоза и воспаления геморроидальных узлов. У этой категории больных наиболее значимыми лабораторными проявлениями острой фазы геморроя являются увеличение содержания в плазме крови С-реактивного белка и церулоплазмينا, а также концентрации провоспалительных цитокинов: IL-8, IL-6 и TNF- α . Указанные показатели также могут быть использованы в качестве лабораторных маркеров воспаления при оценке эффективности проводимой терапии у пациентов с острым геморроем.

Включение флеботропного (флебоактивного) препарата Детралекс в программу комплексной медикаментозной терапии у больных с острым геморроем является патогенетически обоснованным, так как МОФФ способствует уменьшению растяжения вен и сохранению их тонуса, блокирует воспалительные реакции в венозной стенке, уменьшает повышенную проницаемость микрососудистого русла и улучшает лимфатический дренаж, а также оказывает антиоксидантное воздействие непосредственно на клетки сосудистого эндотелия [7]. При этом наиболее целесообразным является применение Детралекса у больных с острым геморроем II-III стадий.

Лучшие результаты лечения, полученные нами у пациентов II группы, обусловлены включением у

них в программу комплексной медикаментозной терапии МОФФ. Характерно, что указанная закономерность в результатах лечения острого геморроя отчетливо прослеживается при различной степени выраженности заболевания. При этом большее число хороших результатов лечения, отмеченных нами у пациентов II группы, также подтверждается более быстрым регрессом лабораторных маркеров воспалительной реакции в плазме крови и более высокой оценкой качества жизни по многопараметрическим шкалам опросника SF-36 у этой категории больных, чем у пациентов I группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение препарата «Детралекс» (микронизированной очищенной флавоноидной фракции) в комплексном лечении острого геморроя является патогенетически обоснованным, так как это способствует более быстрому устранению отека и воспаления, уменьшению выраженности тромбоза геморроидальных узлов, купированию болевого синдрома, сокращению сроков реабилитации после обострения заболевания и повышению показателей качества жизни пациентов, а также сопровождается отчетливым уменьшением содержания в плазме крови белков острой фазы воспаления и концентрации противовоспалительных цитокинов. Это позволяет увеличить число хороших результатов лечения острого геморроя с 66,2% до 89,9%, то есть, на 23,7%, и снизить количество неудовлетворительных результатов с 4,2% до 1,3%, то есть, на 2,9%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благодарный, Л.А. Эффективность флеботропных препаратов. Результаты метаанализа (на основе Кокрановского центрального реестра контролируемых исследований Cochrane Central Register

- of Controlled Trials) / Л.А.Благодарный // . – М., 2015. – 24 с.
2. Васильев, С.В. Современные возможности профилактики и лечения геморроя в дородовом и раннем послеродовом периоде. / С.В.Васильев, Д.Е.Попов, А.И.Недозимованный и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 3 (57). – с. 13-17.
3. Воробьев, Г.И. Геморрой. Изд. 2-е. / Г.И.Воробьев, Ю.А.Шельгин, Л.А.Благодарный // М.: Литтера, 2010. – 206 с.
4. Грошилин, В.С. Влияние флеботоников на эффективность малоинвазивных методов лечения хронического геморроя. / В.С.Грошилин, М.Ф.Черкасов, Л.А.Мирзоев и соавт. // Колопроктология. – 2016. – № 3 (57). – с. 18-23.
5. Загрядский, Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. / Е.А.Загрядский // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с.
6. Клинические рекомендации. Колопроктология. Острый и хронический геморрой / под ред. Ю.А. Шельгина. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – с. 30-52.
7. Мажжиоли, А. Хронические заболевания вен: фармакологические и клинические аспекты микронизированной очищенной флавоноидной фракции. / А.Мажжиоли (A.Maggioli) // Флебологическая. – 2016. – т. 23. – № 2. – с. 3-18.
8. Basile, M. Parenteral Troxerutin and Carbazochrome Combination in the Treatment of Posthemorrhoidectomy Status: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IV Study. / M.Basile, S.Gidaro, M.Pacella et al. // Current Medical Research And Opinion. – 2001. – v. 17 (4). – p. 256-261.
9. Colak, T. Micronized Flavonoids in Pain Control After Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. / T.Colak, T.Akca, M.Dirlik et al. // Surgery Today. – 2003. – v. 33. – p. 828-832.
10. Ho, Y.H. Micronized Purified Flavonoid Fraction Compared Favorably with Rubber Band Ligation and Fiber Alone in the Management of Bleeding Hemorrhoids. / Y.H.Ho, M.Tan, F.Seow-Cheon // Diseases of the Colon & the rectum. – 2000. – v. 43 (1). – p. 66-69.
11. La Torre, F. Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Symptoms After Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial. / F.La Torre, A.P.Nicolai // Diseases of the Colon & Rectum. – 2004. – v. 47. – p. 704-710.
12. Misra, M.C. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. / M.C.Misra, R.Parshad // British Journal of Surgery. – 2000. – v. 87. – p. 868-872.