

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕМОРРОЕ

Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М.,
Сотникова В.А., Трифонов С.И., Кулаева Т.С.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК: 616-002.151:612.115.117/111.1:611.018.74-008.64

Резюме

Целью исследования явилось изучение функции эндотелия и гемореологических параметров крови у больных с различными формами геморроя. Обследовано 78 пациентов, из них 66 больных с различными формами геморроя, и 12 пациентов составили контрольную группу. Определяли маркеры эндотелиальной дисфункции (проба с реактивной гиперемией, концентрация десквамированных эндотелиальных клеток), показатели функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза перед и на 7–10 сутки после лечения. В результате обследования выявлены значительные нарушения функции эндотелия в основной группе по результатам непрямого оценивания, в то время как количество десквамированных эндотелиальных клеток в основной и контрольной группах достоверно не отличались. Отмечена нормализация количества десквамированных эндотелиоцитов, а также улучшение функции эндотелия по результатам пробы с реактивной гиперемией после лечения. Наблюдалось более стабильное поведение функциональных показателей активности тромбоцитов и высокие темпы их нормализации у пациентов, получавших в послеоперационном периоде флаванойды. Таким образом, определено место эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений в развитии геморроя. Обоснована целесообразность использования препаратов влияющих на гемореологические показатели и функциональную активность эндотелиоцитов у больных страдающих различными формами геморроя.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гемореологические параметры, геморрой.

Геморрой является наиболее распространенным заболеванием среди болезней аноректальной зоны. По данным разных авторов его распространенность колеблется от 4,4% до 86% [4, 9]. Данное заболевание можно отнести к «болезням цивилизации и образа жизни», и как любое заболевание этой категории геморрой приводит к социальной дезадаптации. В развитии «болезней цивилизации» и «болезней образа жизни» решающая роль принадлежит нарушениям микроциркуляции [5, 11]. Ведущими звеньями развития патологических микроциркуляторных процессов являются дисфункция эндотелия и изменения гемореологических свойств крови локального и системного характера. Анализ мировой литературы показал, что в настоящее время нет работ, посвященных оценке состояния микроциркуляторного звена системы гемостаза (функциональной активности тромбоцитов) и функции эндотелия у больных геморроем. Нестабильность функционирования системы гемостаза и эндотелиальной выстилки при геморрое может определять клинику, характер течения и исход заболевания. Уточнение патогенетических механизмов данного заболевания с позиции изучения маркеров эндотелиальной дисфункции и функциональных показателей тромбоцитарного звена гемостаза позволяют повысить эффективность лечения.

В связи с вышеизложенным нами проведено изучение гемореологических свойств крови и функции

HEMOREOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTIONS AT HEMORRHOIDS

Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Sotnikova V.A., Trifonov S.I., Kulaeva T.S.

The aim of our research was examination of endothelial function and hemoreological parameters of blood of patients with various forms of hemorrhoids. The study involved 78 patients, in which there were 66 patients with various forms of hemorrhoids, and 12 patients in the control group. Markers of endothelial dysfunctions (test with reactive hyperemia, concentration desquamated endothelial cells), indicators of functional activity trombocytes before the treatment and 7–10 days after were analyzed. Consequently significant endothelial abnormalities were detected in main panel by the method of indirect estimation whereas quantity of desquamated endothelial cells between patients of main and control panel had no considerable difference. Normalization of quantity of desquamated endothelium cells have been recorded with ascension of endothelium level due to after treatment test with reactive hyperemia.

More stable picture of functional indicators of trombocytes activity and high rates of their recovery occurred among the patients who received flavanoids in postoperative period. Therefore the place of endothelial abnormalities and hemoreological malfunction in hemorrhoids development was defined and reasonability of using medicines affecting hemoreological indicators and functional activity of endothelium cells of patients with various hemorrhoids' forms was explained.

Keywords: endothelial dysfunctions, hemoreological parameters, hemorrhoid.

эндотелия у пациентов с геморроем с целью уточнения патогенетических особенностей его развития и возможности обоснованного патогенетического управления течением заболевания.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 66 пациентов, проходивших обследование и лечение в НМХЦ им. Н.И. Пирогова по поводу геморроя. Среди них мужчин – 51 (77,3%), женщин – 15 (22,7%), возраст колебался от 25 до 68 лет (средний возраст 45,4±12,7 лет). Хроническая форма геморроя диагностирована у 56 (84,8%) больных (все они были оперированы), острая форма (тромбозы геморроидальных узлов, геморроидальные кровотечения) у 10 (15,2%) человек, контрольную группу составили 12 пациентов. Всем оперированным больным с хронической формой геморроя была выполнена закрытая геморроидэктомия по Миллигану-Моргану. Больные с хронической формой заболевания были разделены на две группы: 1 группе выполнялась операция без патогенетической терапии в послеоперационном периоде, пациенты 2 группы в послеоперационном периоде принимали флаванойды, в том числе и пациенты с острой формой геморроя.

Всем больным помимо общеклинического обследования исследовали гемореологические свойства крови до

лечения (операции) и на 7–10 сутки после лечения: функциональную активность тромбоцитов, время агрегации, скорость агрегации и дезагрегации, степень дезагрегации, а также показатели дисфункции эндотелия. Эндотелиальную дисфункцию оценивали с помощью непрямого метода – проведение пробы с реактивной гиперемией и путем прямой оценки функции эндотелия: маркеры эндотелиальной дисфункции (Р-селектин, Е-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин, адгезивные молекулы MA SVCAM 1), определение циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу J. Hladovec [3, 8].

Пробу с реактивной гиперемией проводили с помощью ультразвукового аппарата «LOGIQ BOOK Bock XP» линейным датчиком 8 МГц. Плечевую артерию в режиме цветного доплеровского сканирования визуализировали в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба и измеряли в фазу диастолы. Измерения производили дважды: в покое и после действия эндотелийзависимого стимула. Стимулом, вызывающим эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии, была её компрессия пневмоманжетой, наложенной дистальнее места измерения, в которой на 90 секунд создавали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. Диаметр плечевой артерии оценивали через 90 секунд после декомпрессии. Нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией считали её дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра и показатель дисфункции менее 10%.

Забор крови проводился утром, путём пункции локтевой вены, в объёме 5 мл отбиралась в пробирку «S-Monovette» 5 ml Sarstedt AG & Co (Германия). Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 минут со скоростью 1000 оборотов в минуту. Затем 1 мл плазмы смешивали с 0,2 мл натриевой соли аденозиндифосфата в концентрации 1 мг/мл. Полученную смесь механически перемешивали на шейкере «ELMI-S3» в течение 10 минут со скоростью 100 оборотов в минуту. Свободный от тромбоцитов супернатант переносили в другую емкость и центрифугировали при 9000 оборотах в мин в течение 10 минут. Для осаждения эндотелиальных клеток. Затем надосадочную плазму аккуратно удаляли, а полученный осадок суспендировали в 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия и перемешивали одноразовым наконечником. Готовой суспензией заполняли камеру Горяева и подсчитывали эндотелиоциты в двух сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии («Биомед 5», Россия). Учитывая соотношение между количеством клеток в сетке и объемом камеры Горяева, объема полученной суспензии и объема плазмы, при подсчете количества эндотелиальных клеток результат умножали на 10^4 /л. При нормальной функции эндотелия количество циркулирующих эндотелиальных клеток находится в пределах $0-4 \times 10^4$ /л (рис. 1).

Маркеры эндотелиальной дисфункции: Р-селектин, Е-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндоте-



Рис. 1. Эндотелиальные клетки (Ув.×160.)

лин, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1 - soluble vascular cellular molecule) определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Biomedica» (Австрия) согласно инструкции производителя.

Функциональную активность тромбоцитов и время агрегации определяли на агрегометре SOLAR AP 2110 (Белорусь).

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере при помощи программы «Biostat» с расчетом средней арифметической (Мср.), среднеквадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (м). Доверительный коэффициент определяли по таблице Н.А. Плохинского, так как число наблюдений для некоторых параметров не превышало 30.

Результаты

В ходе анализа лабораторных данных выявлено, что количество клеток десквамированного эндотелия у больных основной группы достоверно не отличалось от количества данных клеток в контрольной группе пациентов, однако и у этой категории пациентов превышало нормальные значения. При этом у больных с острой формой геморроя количество ДЭК так же совпадало с их количеством у больных с хронической формой геморроя. При острых формах геморроя применялась следующая схема приема флаваноидов, в частности препарата детралекс: первые четыре дня приема доза препарата оставляет 6 таблеток, разделенных на 3 приема, затем в течение 3 дней по 2 таблетки 2 раза в день. В послеоперационном периоде детралекс назначается в дозе по 6 таблеток первые 4 дня и по 4 таблетки последующие 3 дня. На фоне проводимого лечения у больных основной группы отмечено уменьшение количества десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов на 7–10 сутки, и их

нормализация через 1 месяц после операции. Анализ результатов пробы с реактивной гиперемией показал нарушения функции эндотелия в основной группе у 75%, в группе пациентов с острой формой геморроя проба с реактивной гиперемией демонстрировала значительно выраженную дисфункцию эндотелия. В контрольной группе результаты пробы характеризовали функционирование эндотелиальной выстилки как нормальное. После лечения в основной группе отмечалось увеличение процента расширения плечевой артерии, то есть улучшение функции эндотелия (табл. 1).

Значения концентрации эндотелина и фактора Виллебранда у больных хронической формой геморроя перед лечением достоверно превышали уровень этих маркеров в контрольной группе. Кроме того, уровень этих маркеров достоверно снижался после операции. Достоверных различий в значениях других маркеров эндотелиальной дисфункции у больных до и после лечения, а также у больных основной и контрольной групп не отмечено (табл. 2).

Показатели гемореологических свойств крови у больных контрольной и основной групп достоверно не отличались. В группе больных с хронической формой геморроя после операции отмечалось достоверное снижение скорости агрегации, дезагрегации и степени дезагрегации, в то время как у пациентов получавших детралекс после операции их уменьшение было менее выражено. На фоне проводимого лечения отмечалась постепенная нормализация показателей. В послеоперационном периоде у больных, принимавших детралекс наблюдались более интенсивные темпы нормализации скорости агрегации,

скорости и степени дезагрегации в сравнении с группой пациентов не получавших флаваноиды. Статистически достоверного изменения функциональной активности тромбоцитов и времени активации тромбоцитов на фоне лечения не отмечено (табл. 3).

Обсуждение результатов

В настоящее время существует две теории развития геморроя – сосудистая и механическая. Согласно первой, причиной развития геморроя является рефлюкс крови в верхнюю прямокишечную вену при повышении внутрибрюшного давления. Сторонники механической теории считают, что гипертрофия геморроидальных узлов является следствием дегенеративных изменений соединительнотканной ткани [1, 2, 7]. Имеет право на существование теория двухэтапного развития заболевания: на первом этапе геморрой прогрессирует по «сценарию» сосудистой теории, на последующем как следствие хронической гипоксии присоединяются элементы дегенеративных перерождений соединительнотканых элементов. В рамках сосудистой теории патогенеза снижение скорости кровотока в кавернозных тельцах ведет к сладжированию, локальной гипоксии и вторичному повреждению эндотелиоцитов, что в свою очередь обуславливает запуск тромбообразования [4]. Тем не менее, данный патогенетический каскад при геморрое требует лабораторно-инструментального подтверждения в силу недостаточности на настоящее время доказательных позиций.

Анализ проведенной нами работы позволяет утверждать вовлеченность гемореологической системы и

Табл. 1. Показатели диагностики дисфункции эндотелия

Показатель	Основная группа				Контрольная группа
	Хроническая форма		Острая форма		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ЦЭК (кол-во кл.х104/л)	(n=26) 7,55±4,18	5,47±3,89*	(n=6) 7,5±0,71	3,5±0,71*	(n=8) 8±6,03
% расширения плечевой артерии	(n=56) 9,28±14,17	14,73±11,63*	(n=10) 2,17±5,19	13±4,24*	(n=12) 11,33±12,1

n – число обследуемых; * – коэффициент достоверности разности результатов (p<0,05).

Табл. 2. Маркеры эндотелиальной дисфункции

Показатель	Основная группа		Контрольная группа (n=9)
	Хроническая форма (n=12)		
	До лечения	После лечения	
sVCAM-1	4,84±4,39	5,04±2,55	5,41±3,93
P-селектин	174,84±28,19	146,46±40,15*	215,73±70,07
E-селектин	24,28±11,18	23,96±16,17	36,67±19,75
t-PA	2,7±0,3	2,7±0,16	2,56±0,17
эндотелин	0,9±0,62*	0,74±0,45*	0,63±0,49
Фактор Виллебранда	138,02±50,55*	114,8±34,08*	100,9±31,23

n – число обследуемых; * – коэффициент достоверности разности результатов (p<0,05).

Табл. 3. Показатели гемореологических свойств крови

Показатель	Основная группа			Контрольная группа
	Хроническая форма		Острая форма	
	До лечения	После лечения	До лечения	
Функциональная активность тромбоцитов (%)	(n=56) 32,93±26,23	32,33±32,9	(n=10) 13,67 ±3,79	(n=12) 25,67±14,47
Время активации тромбоцитов (сек)	(n=56) 32,93 ±29,68	28,35 ±27,84	(n=10) 25 ±4,58	(n=12) 25,56±4,9
	Хроническая форма			n=10
	До лечения (n=43)	После операции (n=19)	Комбинированное лечение (n=24)	
Скорость агрегации (10 ⁻³ ед.экст./мин)	40,5±6,5	27,8±0,6*	35,8±2,6	40,7 ±5,9
Скорость дезагрегации (10 ⁻³ ед.экст./мин)	14,5±0,5	6,6±0,7*	8,7±0,2*	14,6±1,2
Степень дезагрегации (%)	78,5±0,5	40,4±1,7*	50,3±2,3*	79,3±2,9

n – число обследуемых; * – коэффициент достоверности разности результатов (p<0,05)

функции эндотелия в развитие геморроя. Увеличение концентрации ЦЭК, маркеров эндотелиальной дисфункции и изменение показателей пробы с реактивной гиперемией говорят о нарушении структурной целостности эндотелиальной выстилки сосудов у больных геморроем. Это подтверждается и нормализацией этих параметров после проведенного лечения. Все это правомерно и в отношении гемореологических свойств крови. В нашем исследовании подтверждается патогенетическая эффективность применения флавоноидов у больных с хронической формой геморроя в послеоперационном периоде и с острой формой заболевания в качестве монофармакотерапии. Отсутствие ожидаемой динамики концентрацией таких маркеров эндотелиальной дисфункции как молекулы адгезии, селектины, тканевой активатор плазминогена может быть следствием недостаточного количества наблюдений в основной группе по данным параметрам.

На фоне проводимой консервативной терапии (детралекс) нормализуется функция тромбоцитов, улучшаются реологические свойства крови и купируется воспалительный процесс в зоне геморроидальных узлов. По нашим данным у пролеченных детралексом больных купировать симптомы острого геморроя удалось в 87% случаев, лечебный эффект при этом развился на 3–4 сутки после приема препарата. При хроническом геморрое прием препарата позволяет снизить риск развития острых форм в 70% [6, 10].

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают значимость эндотелиальной дисфункции и гемореологических расстройств в развитии геморроя. Это можно рассматривать как подтверждение «ведущей» роли микроциркуляторных нарушений в развитии заболевания. Уточнение патогенеза заболевания увеличивает число триггерных точек фармакотерапии геморроя. Применение фармакологических препаратов, в спектр действия которых входит влияние на функцию эндотелия, агрегационную и адгезивную активность тромбоцитов, позволит улучшить результаты лечения и ускорить спо-

ки реабилитации. Тем не менее, окончательные выводы о месте гемореологических расстройств и дисфункции эндотелия можно сделать после анализа результатов исследования с включением всех единиц наблюдений.

Литература

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. / Г.И. Воробьев // – М., 2006. – 432 с.
2. Воробьев Г.И. Геморрой / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный // – М., 2002. – 192 с.
3. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев [и соавт.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52.
4. Стойко Ю.М. Патогенетическое обоснование эффективности применения детралекса у больных острыми формами геморроя / Ю.М. Стойко, В.А. Сотникова // Колопроктология. – 2008. – №4(26). – С. 13–16.
5. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? / D.S. Celermajer // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 325–333.
6. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids / M. Cospite // Angiology. – 1994. – Vol. 45. – P. 566–573.
7. Haas P.A. The pathogenesis of hemorrhoids / P.A. Haas, T.A. Fox, G.P. Haas // Dis Colon Rectum. – 1984. – Vol. 27. – P. 442–450.
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 140–144.
9. Hyams L. An epidemiological investigation of hemorrhoids / L. Hyams, J. Philpot // Am J Proctol. – 1970. – Vol. 21. – P. 177–193.
10. Meyer D.C. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease / D.C. Meyer // Angiology. – 1994. – Vol. 45. P. 579–584.
11. Reldy M.A. Injury induced increase of von Willebrand factor in rat endothelial cell / M.A. Reldy [et al] // Amer. J. Pathol. – 1989. – Vol. 134(4). – P. 857–864.

Контактная информация

Шевченко Юрий Леонидович
Стойко Юрий Михайлович
Сотникова Виктория Александровна
Трифонов Сергей Иванович
Кулаева Татьяна Сергеевна

Кафедра хирургии с курсом травматологии и ортопедии
Национальный медико-хирургический Центр им Н.И. Пирогова
105203 г. Москва ул. Нижняя Первомайская д. 70
e-mail: nmhc@mail.ru, sotnicovaV@googlemail.com