

## ВПЛИВ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ЧАС ЗАГОЄННЯ ПРИ ГЕМОРОЇДЕКТОМІЇ ЗА МІЛІГАНОМ-МОРГАНОМ. ПРОСПЕКТИВНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

A. DI PASCALE(\*) - G. LOGRIECO(\*) - D. SCARDIGNO(\*\*) - D. MINERVINI(\*\*)  
M. DE FAZIO(\*\*\*) - A. GUGLIELMI(\*\*\*) - D. F. ALTOMARE(\*\*\*)  
(\*) Miulli Hospital, Acquaviva delle Fonti (BA) - (\*\*) Civil Hospital Molfetta (BA) - (\*\*\*) DETO  
General Surgery and Liver Transplant Unit, University of Bari  
Поштова адреса: prof. Donato F. Altomare, Sezione di Chirurgia Generale e Trapianto di  
Fegato, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianto d'Organi, Policlinico, piazza G. Cesare,  
II - 70124 BARI (ITALY) - e-mail: altomare@clichiru.uniba.it

**Абстракт:** операція за Міліганом-Морганом є все ще досить поширеною процедурою для лікування геморою, але яку пацієнти побоюються через післяопераційний тривалий час загоєння та анальний біль. Гіалуронова кислота відіграє важливу психологічну роль у сприянні загоєння рани. Метою цього дослідження була оцінка впливу гіалуронової кислоти (супозиторії Проктіс М) на післяопераційний анальний біль, кровотечу та час загоєння рани після оперативного лікування за Міліганом-Морганом протягом проспективного рандомізованого контрольованого дослідження. 43 пацієнти з III або IV ступенем геморою, які перенесли оперативне лікування за Міліганом-Морганом у двох хірургічних відділеннях, були рандомізовані групи пацієнтів, для одної з яких гіалуронова кислота застосовувалася протягом післяопераційного періоду, а для іншої ні. Для обох груп застосовували однакові анальгетики, проносне та засоби для очищення заднього проходу. Протягом перших 7 післяопераційних днів та після 14, 21, 28 і 60 дня, третій незалежний спостерігач проводив оцінку пацієнтів на предмет післяопераційного анального болю, кровотечі та часу загоєння рани. Застосування супозиторію не полегшувало післяопераційний анальний біль і кровотечу, але процес загоєння анальної рани значно покращився через 14, 21 і 28 днів. Післяопераційне застосування гіалуронової кислоти може допомогти пацієнтам, що перенесли оперативне лікування геморою за Міліганом-Морганом при покращенні часу загоєння анальних ран.  
Ключові слова: геморою, оперативне лікування за Міліганом-Морганом, гіалуронова кислота, час загоєння.

### ВСТУП

Оперативне лікування за Міліганом-Морганом є на даний час ще досить поширеною процедурою лікування III і IV ступеню геморою, але цього типу оперативного лікування бояться багато пацієнтів через безпосередні наслідки, в особливості, післяопераційного болю та часу відновлення, який іноді розтягується на місяць, що змушує пацієнтів бути відсутнім на місці роботи на протязі довгого часу та повільно повертатися до нормального життя у соціумі. Ці факти заставили хірургів шукати альтернативні та більш дорожні рішення для менш травматичного лікування геморою.

Оскільки післяопераційні проблеми фактично пов'язані з часом загоєння анальної рани, яка, як відомо, залишається кровоточити, можна було б полегшити процес загоєння і зменшити його час шляхом застосування речовин, наприклад гіалуронової кислоти, яка сприяє процесу загоєння ран.

Гіалуронова кислота відноситься до полісахаридів, яка належить до класу глікозаміногліканів (кислі мукополісахариди), які спостерігаються вільними або у

поєднанні з іншими глікозаміногліканів та протеїнами для формування макромолекулярних скупчень у основній речовини з'єднувальної тканини. Гіалуронова кислота з'єднувальної тканини є не тільки структурним компонентом, але приймає участь у декількох функціях самої тканини. На практиці, було продемонстровано, що гіалуронова кислота прискорює загоєння ураження, оскільки вона впливає на діяльність клітинної популяції, яка приймає участь у процесі відновлення тканини. Зокрема було продемонстровано, що гіалуронова кислота через взаємодію з фібрином стабілізує згусток, та робить його більш пористим, і таким чином створює ідеальний ретикулум для інфільтрації фагоцитарної клітини. Гіалуронова кислота також впливає на хемотаксис та фагоцитарну активність поліморфноядерних клітин, тим самим сприяючи виведенням залишків із області ураження та відкладень нової матриці.

Крім того, гіалуронова кислота активує рухливість і проліферацію фібробластів, тим самим прискорюючи утворення грануляційної тканини і активує ангиогенез шляхом сприяння, в більшій мірі, судинного новоутворення, що забезпечує швидке постачання живильних речовин і виведення продуктів інтенсивної катаболічної діяльності.

Такі впливи призводять до прискорення, як утворення грануляційної тканини, так кінцевого процесу повторної епітелізації уражень.

Нова формула супозиторіїв Проктіс-М \* дозволяє гіалуроновій кислоті безпосередньо контактувати, протягом тривалого часу, з поверхнею яка кровоточить, що сприяє відновленню тканин. Цілями дослідження була оцінка часу загоєння рани у задньому проході після проведення гемороидектомії за Міліганом-Морганом, а також, оцінка часу тривалості хворобливих симптомів і кровотечі після оперативного лікування за Міліганом-Морганом.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Дане дослідження було проведено на пацієнтах, що страждають від III і IV ступеня геморою з ректальною кровотечею, які були госпіталізовані та прооперовані в двох відділеннях загальної хірургії протягом 12 місяців. З дослідження були виключені пацієнти, що раніше перенесли операції на задньому проході (свищі, геморої і т.д.), мали нетримання калу, тріщини шкіри в анальній області, цукровий діабет, які були віком старше 70 років, та ті не змогли зрозуміти мети дослідження.

Всім пацієнтам, що були обрані з точною медичною історією, які пройшли проктологічний огляд та аноскопію, було проведено оперативне лікування за Міліганом-Морганом із застосуванням спінальної або загальної анестезії. Для пацієнтів, віком старше 45 років, також була проведена колоноскопія з метою скринінгу колоректального раку. В кінці операції після повного контролю гемостазу, гемостатичної марлі або тампонів у області втручання не залишали.

Післяопераційне лікування було стандартизовано при застосуванні 10 мг кеторолаку (внутрішньом'язово або внутрішньовенно) на основі потреб пацієнта у анальгетиках, проносних з метою поліпшення виведення, та розчину очищення, на основі хлоргексидину з метою проведення анального очищення та дезінфекції.

Через короткий час після операції всі пацієнти були рандомізовані для післяопераційного лікування за допомогою досліджуваного продукту (супозиторії на основі гіалуронової кислоти), 1 супозиторій ввечері (група А) протягом 1 місяця, та без застосування будь-якого іншого лікування (група В). Після операції, були рандомізовані тільки ті пацієнти, які відповідали критеріям включення за методом випадково переміщуваних блоків по 20 і телефонного звернення з центру рандомізації.

Протягом післяопераційного періоду, серед всіх пацієнтів проводився моніторинг тяжкості болю, наявності ректальної кровотечі і часу загоєння анальної рани.

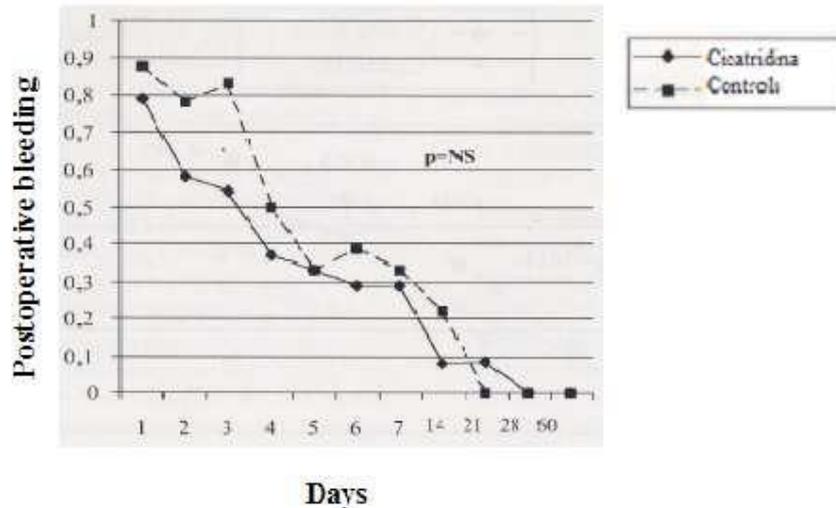
Щоденний огляд пацієнтів проводили протягом першого післяопераційного тижня, потім, протягом наступних 3 тижнів - раз на тиждень, потім, через два місяця, проводили амбулаторне спостереження, з метою оцінки наявності больових симптомів або кровотечі, з метою оцінки стану загоєння ран. Такі оцінки були проведені всліпу третім спостерігачем (GL і DM), якому не надавалася інформація про проведене лікування. Оцінку післяопераційного болю проводили з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ: 0 -10) за допомогою дихотомічної відповіді - ТАК/НІ, при наявності післяопераційної кровотечі або нетримання. Для оцінки стану загоєння ран, провели огляд анальної області шляхом простого роздвоєння, без введення аноскопу, і оцінили за допомогою якісних змінних в чотири етапи: 1-й: рана, що ще кровоточить, 2-й: початковий стан грануляції, 3-й: стан грануляції та/або початкова епітелізація, 4: повна реепітелізація рани. Провели порівняння між двома групами лікування за допомогою знакового рангового тесту Уїлкоксона, при умові достатності р-значення <0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Після отримання письмової згоди на участь у дослідженні, 43 пацієнта (8 жінок і 35 чоловіків, середній вік 49 років, від 21 до 70 р.), які перенесли оперативне лікування за Міліганом-Морганом для III (29 випадків) або IV ступеня (14 випадків) геморою були зареєстровані та рандомізовані. На додаток до стандартних знеболювальних і проносних, 24 пацієнта (група А) отримували післяопераційне лікування за допомогою досліджуваного продукту, а 19 пацієнтів не отримували такого лікування (група В). Ці дві групи були повністю співставні за віком, статтю, ступенем геморою (таблиця 1). Незважаючи на протокол дослідження, двом пацієнтам з групи А і чотирьом з групи В провели гемороїдектомію за допомогою високочастотного скальпелю (LIGASURE® - Тусо) замість електрохірургії.

ТАБЛИЦЯ 1. - Розподіл хворих у дві групи, залежно від віку, статі і ступеня геморою.

	Група А	Група В	Р
К-кість пацієнтів	24	19	
Вік	50±12	48±11	Дані відсутні
Чоловіча	77%	90%	Дані відсутні
III ступінь геморою	17	11	Дані відсутні
IV ступінь геморою	5	7	Дані відсутні



Postoperative bleeding

Післяопераційна кровотеча

Days

Дні

Cicatridna

Cicatridna

Controls

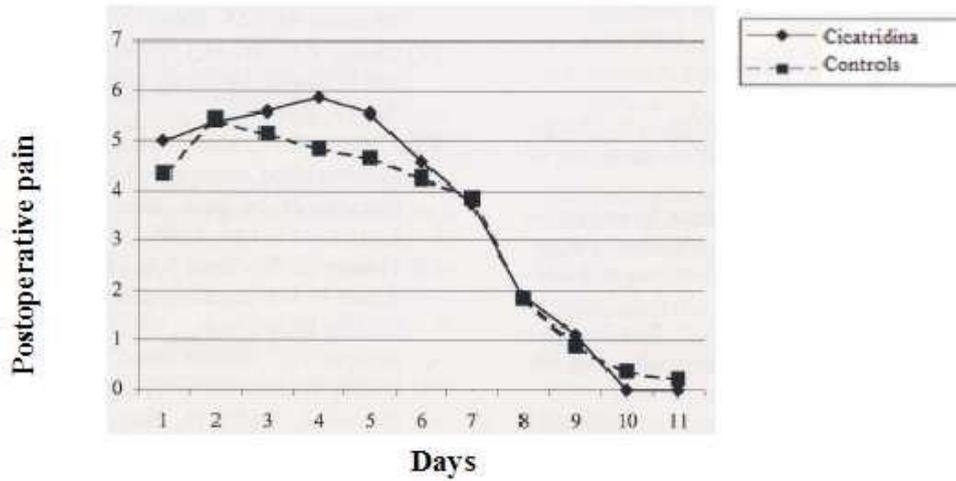
Контрольна група

Мал. 1 – Післяопераційна кровотеча відносно часу у двох групах пацієнтів, що перенесли оперативне лікування за Міліганом-Морганом

Одна жінка із групи В вийшла з дослідження під час амбулаторного спостереження. Не спостерігалось помітних ускладнень в обох групах пацієнтів. Як показано на малюнку 1, не було помічено жодних відмінностей між двома групами відносно післяопераційного болю вираженого за шкалою ВАШ.

Не було помічено жодних відмінностей між двома групами лікування, а також відносно постійності помірної кровотечі анальних ран, хоча на 3-й післяопераційний день, в групі, що отримувала супозиторії на основі гіалуронової кислоти, були помічені невеликі (але незначні) епізоди кровотечі (мал. 2).

Група А показала більш швидке та покращений ступінь загоєння статистично значущим чином при амбулаторному спостереженні через 2, 3 і 4 тижні. Досягнуте повне відновлення в обох групах (мал. 3) спостерігався, навпаки, під час амбулаторного спостереження через два місяця.



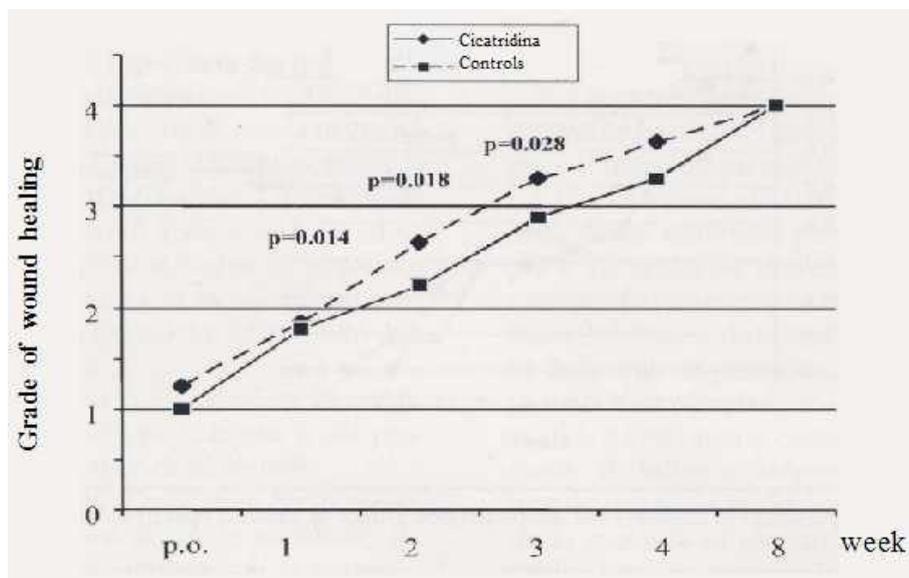
Postoperative pain  
Days

Післяопераційний біль  
Дні

Controls

Контрольна група

Мал. 2 – Післяопераційний біль відносно часу у двох групах пацієнтів, що перенесли оперативне лікування за Міліганом-Морганом



Grade of wound healing  
Week

Ступінь загоєння рани  
Тиждень

Controls

Контрольна група

Мал. 3 – Процес загоєння анальних ран в двох групах пацієнтів, що перенесли оперативне лікування за Міліганом-Морганом

## РОЗГЛЯД

Незважаючи на зростаюче поширення альтернативних хірургічних методів, оперативне лікування за Міліганом-Морганом залишається одним з найпопулярніших процедур, особливо в англосаксонському світі через те, що дана операція була протестована на протязі тривалого часу і чиї результати вже добре вивчені. Існує декілька шляхів вирішення проблеми післяопераційного болю і часу загоєння анальної рани: зміни методу, як наприклад операція за Фергюсоном або метод пов'язаний зі сфінктеротомією; використання ультразвукового або високочастотного скальпелю, який застосовується для зменшення термічного пошкодження при електрохірургії; використання антибіотиків, таких як метронідазол для зниження післяопераційного запалення; застосування похідних нітрогліцерину або ботулотоксину для послаблення сфінктеру протягом післяопераційного періоду. Переваги цих методів не завжди підтверджується, і в жодному разі, постійності відкритих ран в повністю інервованій області, як наприклад епітеліальна вистилка анального каналу, яка постійно піддається механічним подразникам внаслідок проходження стулу, повністю виправдовує тривалий дискомфорт цих пацієнтів. Наше проспективне рандомізоване дослідження показує, що місцеве застосування гіалуронової кислоти прискорює загоєння і реепітелізацію анальних уражень після оперативного лікування за Міліганом-Морганом. Під час огляду третього незалежного спостерігача через два тижні, спостерігалось значне відновлення тканини в групі лікування у порівнянні з контрольною групою, а через 4 тижні 15 із 24 пацієнтів дослідної групи (62,5%) досягли повної реепітелізації анальної рани у порівнянні з 5 із 18 пацієнтів у контрольній групі (28%). У підсумку, позитивний ефект гіалуронової кислоти, у випадку процесу загоєння ран, можна застосовувати після проведення оперативного лікування геморою за Міліганом-Морганом, що прискорить реепітелізацію ран і таким чином зменшить дискомфорт у таких пацієнтів.