

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦИЦКАРАВА

Александра Зурикеевна

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
НА ФОНЕ РЕГУЛЯРНОЙ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Корольков Андрей Юрьевич
Доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Особенности геморроидальных кровотечений	16
1.2 Тактика ведения пациентов с геморроидальными кровотечениями	18
1.3 Антитромбоцитарная и антитромботическая терапия в хирургической практике	22
1.4 Антиагреганты: преимущества и осложнения	26
1.5 Антикоагулянты: профилактика и риски	33
1.6 Лечение геморроидальных кровотечений у пациентов	45
с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	45
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Дизайн исследования	50
2.2 Анкета для пациентов.....	51
2.3 Клинические методы обследования	52
2.4 Эндоскопические методы обследования	53
2.5 Лабораторные методы диагностики.....	53
2.6 Хирургические методы лечения	54
2.7 Статистический анализ полученных данных	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ	58
3.1 Клиническая характеристика основной группы пациентов	58
первого этапа исследования	58
3.2 Клиническая характеристика пациентов контрольной группы	62
первого этапа исследования.....	62
3.3 Сравнительная характеристика исследуемых и контрольных групп пациентов, основанная на статистическом анализе	64
3.4 Второй этап исследования – хирургическое лечение геморроидальных кровотечений у пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией.....	72
3.5 Клиническая характеристика исследуемой группы	74

второго этапа исследования	74	
3.6 Клиническая характеристика контрольной группы	75	
второго этапа исследования	75	
3.7 Статистический анализ результатов хирургического вмешательства	77	
Глава 4. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ		
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У		
ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ		81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		87
ВЫВОДЫ		90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		95
ПРИЛОЖЕНИЯ		111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Геморрой – самое распространенное в мире неонкологическое заболевание толстой кишки [2]. Широкий возрастной диапазон пациентов, от 21 года до 79 лет, включает основную группу трудоспособного населения [5]. Клинические проявления геморроя разнообразны и зависят от внешних и патогенетических факторов, влияющих на течение заболевания [81]. Сегодня общепризнанными остаются две концепции патогенеза геморроидальной болезни – сосудистая и механическая [80]. Кровотечения являются основным симптомом геморроя и наиболее частым поводом для обращения пациента к специалисту. Характер, интенсивность и регулярность кровотечений, тенденция к рецидивированию зависят от стадии заболевания и коморбидного статуса пациента [29]. Соответственно и течение сопутствующего заболевания на фоне регулярных ректальных кровотечений, а также развитие хронической анемии, обуславливают его прогрессирование. Однако стратегия лечения геморроидальных кровотечений среди коморбидных пациентов на сегодняшний день мало изучена и не унифицирована.

На протяжении последних десятилетий основной причиной смертности во всем мире остается патология сердечно-сосудистой системы [60]. Количество пациентов, регулярно получающих различную антитромбоцитарную и антитромботическую терапию, растет [73, 37]. Данный факт обусловлен распространенностью острой и хронической сердечно-сосудистой патологии, а также стандартами профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

[55, 72, 144]. Одними из наиболее частых осложнений длительной терапии антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами являются желудочно-кишечные кровотечения [122]. Однако вопрос влияния антитромботической терапии на риск геморроидальных кровотечений требует дополнительного изучения. Несмотря на зачастую малый объем кровопотери при геморрое, регулярность и частота кровотечений могут обуславливать наличие вторичной анемии [54, 66]. Для пациента с заболеванием сердца и сосудов – перед плановым кардиохирургическим вмешательством, после него или в случае экстренной операции – анемия является неблагоприятным фоном и условием для возможных осложнений. Поэтому лечение геморроидальных кровотечений для данной категории пациентов должно быть максимально радикальным, наименее инвазивным, а также с минимальным сроком отмены антитромбоцитарной или антитромботической терапии [108].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, помимо консервативной терапии, имеется множество малоинвазивных и хирургических методов лечения геморроя. Тактика и выбор оперативного вмешательства у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не имеют унифицированных обоснований и алгоритма ведения. Возможные способы малоинвазивного лечения геморроя требуют отмены антиагрегатной и антикоагулянтной терапии или перехода на терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ). Данная ситуация возможна в случае планового оперативного вмешательства и качественной подготовки пациента. При впервые возникшем значимом кровотечении у пациента, получающего

антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, гипокоагуляционное действие препаратов сохраняется, что требует максимального радикального и эффективного устранения кровотечения. Допплер-контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов – патогенетически обусловленный и наименее травматичный современный метод лечения геморроя 2-4 стадии. Основываясь на данных S. Atallah et. al., метод дезартеризации внутренних геморроидальных узлов под доплер-контролем возможно применять у пациентов без отмены антикоагулянтной терапии и без риска послеоперационного кровотечения. Предложенный способ позволяет минимизировать послеоперационные риски и максимально эффективно устранить все источники для кровотечения из внутренних геморроидальных узлов среди пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией как в плановой, так и в экстренной хирургии.

Цель исследования

Определение тактики лечения пациентов с рецидивирующими геморроидальными кровотечениями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях регулярной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязь между параметрами коагулограммы и характером геморроидальных кровотечений у пациентов, получающих регулярную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию.
2. Оценить влияние длительной антитромбоцитарной и антитромботической терапии на частоту и объем геморроидальных кровотечений.
3. Сравнить результаты оперативных вмешательств – доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов и геморроидэктомии по Миллигану-Моргану – среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и геморроидальными кровотечениями в анамнезе, в условиях антитромбоцитарной и антитромботической терапии.
4. Разработать показания и условия для выполнения минимального инвазивного хирургического метода лечения геморроя среди коморбидных пациентов с геморроидальными кровотечениями на фоне медикаментозной гипокоагуляции.
5. Рассчитать клинико-экономическую эффективность метода доплер-контролируемой дезартеризации геморроидальных узлов, применяемого среди пациентов с регулярной терапией антиагрегантами и антикоагулянтами.
6. Создать алгоритм тактики ведения и хирургического лечения геморроя у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими регулярную антитромбоцитарную и антитромботическую терапию.

Научная новизна исследования

В рамках проспективного исследования проанализировано влияние коморбидного фона пациента в виде сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы и регулярной антитромбоцитарной и антитромботической терапии на течение и прогрессирование геморроидальных кровотечений.

Впервые установлена взаимосвязь между антиагрегантной, антикоагулянтной терапией и частотой, интенсивностью ректальных кровотечений, обусловленных хроническим геморроем.

Впервые использован метод малоинвазивного хирургического лечения (доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов) геморроидальных кровотечений у пациентов с кардиоваскулярной патологией без отмены дезагрегантной или антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде.

На основании клинико-экономического анализа впервые доказана эффективность применяемой доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов в качестве лечения геморроидальных кровотечений у коморбидных пациентов на фоне продолжающейся антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в условиях многопрофильного стационара.

Впервые разработан алгоритм ведения и хирургического лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и рецидивирующими кровотечениями из геморроидальных узлов на фоне регулярной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного проспективного диссертационного исследования разработана тактика ведения пациентов с геморроидальными кровотечениями и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы в условиях длительной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. На основании методов статистического анализа доказано влияние медикаментозной гипокоагуляции на интенсивность и частоту геморроидальных кровотечений у коморбидных пациентов. При сравнении хирургических методов лечения геморроя у данной категории пациентов – выявлено преимущество использования современных малоинвазивных технологий.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины. Теоретическая составляющая базируется на данных отечественной и мировой литературы, посвященной вопросам лечения геморроидальной болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, а также стандартам антитромботической терапии. Объект исследования сформирован с учетом комбинации поставленных задач – пациенты с геморроидальными кровотечениями, получающие постоянную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в связи с имеющейся сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Изучение влияния коморбидного фона пациента на проявление геморроидальной

болезни и алгоритма хирургического ведения данных пациентов стали основой предмета исследования.

Практическая часть диссертационного исследования основана на проспективном анализе сформированных групп пациентов. Дизайн исследования состоит из двух частей – сравнительно-аналитического и хирургического. В диссертационном исследовании использованы клинические, лабораторные, инструментальные и хирургические методы обследования и лечения пациентов. Полученные результаты исследования интерпретированы на основании методов статистического и клинико-экономического анализа. На основании приведенных итогов исследования сформулированы практические рекомендации, позволяющие улучшить результаты лечения коморбидных пациентов с геморроидальными кровотечениями в условиях медикаментозной гипокоагуляции.

Положения, выносимые на защиту

1. У коморбидных пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и хроническим геморроем, получающих длительную антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, увеличивается риск интенсивных геморроидальных кровотечений вне зависимости от целевых показателей коагулограммы (МНО, АПТВ, ПТИ, ПВ).

2. Регулярная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия оказывает влияние на объем геморроидальных кровотечений в виде его увеличения вне зависимости от частоты геморрагических эпизодов.

3. С целью снижения риска геморрагических и тромботических осложнений среди пациентов с регулярной антиагрегантной и антикоагулянтной

терапией возможно использование минимально инвазивного хирургического лечения геморроидальных кровотечений.

4. У пациентов с геморроидальными кровотечениями и кардиоваскулярной патологией использование доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов возможно без отмены антитромбоцитарной и антитромботической терапии в периоперационном периоде.

5. Допплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов является более эффективным, наименее травматичным и экономически выгодным методом лечения геморроидальных кровотечений у коморбидных пациентов в сравнении с геморроидэктомией по Миллигану-Моргану.

6. Перед назначением длительной антиагрегантной или антикоагулянтной терапии для прогнозирования возможных геморрагических осложнений и определения дальнейшей тактики ведения пациентам кардиологического и кардиохирургического профиля с анамнестическими ректальными кровотечениями рекомендован осмотр колопроктологом.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество включенных в исследование пациентов, однородность сравниваемых групп пациентов, структура дизайна исследования определяют степень достоверности диссертационной работы. Выбранные математические и статистические методы обработки полученной информации соответствуют поставленным задачам исследования.

Автором разработан дизайн проспективного исследования, произведен отбор пациентов в основные и контрольные группы, сбор информации, анкетирование пациентов, объективный осмотр с оценкой проктологического статуса. Далее самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных. Самостоятельно и в качестве ассистента автор выполнил и принял участие во всех оперативных вмешательствах, описанных в работе. Автором исследования произведены сравнения хирургических методов лечения, а также оценена клиничко-экономическая эффективность лечения и его затрат для представленной группы пациентов. Автором разработан алгоритм ведения коморбидных пациентов с геморроидальными кровотечениями и сердечно-сосудистой патологией на фоне планируемой или регулярно получаемой терапии антиагрегантными и антикоагулянтными препаратами в виде практических рекомендаций.

О результатах проведенного исследования доложено на следующих конгрессах и конференциях российского и международного уровня:

1. Объединенный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской Конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, 04-06 октября 2018, Санкт-Петербург.

A.Z. Tsistkarava, A.N. Demin, A.Y. Korolkov, G.G. Hubulava.

«Complications of antithrombotic therapy in patients with heart disease»

2. IV Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии», 24-25 января 2019, Москва.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Лечение геморроидальных кровотечений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями»

3. XXII Съезд Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. Академика В.Д. Федорова) «Миниинвазивная хирургия и технологии ускоренной реабилитации – ключевые направления технологического прорыва в российском здравоохранении», 10-12 апреля 2019, Москва.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Малоинвазивное лечение геморроя у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне регулярной антитромботической терапии»

4. Международный конгресс по тромбозу и гемостазу – DTHL (Дунайская Лига тромбоза и гемостаза), 13-16 апреля 2019, Анталья, Турция.

A.Z. Tsistkarava, A.N. Demin, A.Y. Korolkov, G.G. Hubulava

«Surgical treatment of hemorrhoidal bleeding in patients with cardiovascular disease under antithrombotic therapy»

5. III Европейский конгресс по тромбозу и гемостазу – 3rd European Congress on Thrombosis and Haemostasis (ECTH) 2019, 04-05 октября 2019, Глазго, Шотландия, Великобритания.

A.Z. Tsistkarava, A.N. Demin, A.Y. Korolkov, G.G. Hubulava

«Management of cardiovascular patients with hemorrhoidal bleeding under antiplatelet or anticoagulant therapy»

6. VI Съезд хирургов Юга России с международным участием, посвященный 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко, 04-05 октября 2019, Ростов-на-Дону.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Возможность хирургического лечения геморроидальных кровотечений у коморбидных пациентов»

7. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский колопроктологический форум», 10-12 октября 2019, Самара.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Тактика ведения пациентов с геморроидальными кровотечениями и кардиоваскулярной патологией на фоне медикаментозной гипокоагуляции»

8. Всероссийский конгресс с международным участием «Междисциплинарный подход к актуальным проблемам плановой и экстренной абдоминальной хирургии», 07-08 ноября 2019, Москва.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Геморроидальные кровотечения и антитромботическая терапия – регулярное кровотечение или хирургическое лечение?»

9. Шестой съезд амбулаторных хирургов Российской Федерации, 28-29 ноября 2019, Санкт-Петербург.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г., Чеминава Р.В.

«Минимально-инвазивное хирургическое лечение геморроя у коморбидных пациентов в амбулаторных условиях»

10. Российский Форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, 08-10 октября 2020, Москва.

Цицкарава А.З., Демин А.Н., Корольков А.Ю., Хубулава Г.Г.

«Хирургическое лечение геморроидальных кровотечений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на фоне антиагрегантной и антикоагулянтной терапии»

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Подана заявка на оформление патента по ведению пациентов с геморроидальными кровотечениями и сердечно-сосудистой патологией в условиях регулярной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает оглавление, введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список используемой литературы, который состоит из 146 работ, в числе которых 15 российский и 131 зарубежных авторов. Объем диссертации составляет 112 страниц формата А4.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности геморроидальных кровотечений

Геморрой характеризуется патологическим увеличением геморроидальных узлов. Он занимает лидирующую позицию по заболеваемости и распространенности в структуре болезней колопроктологического профиля [10]. По статистическим данным, удельный вес геморроя среди всех болезней толстой кишки составляет 34 – 41 % [14].

К настоящему времени имеется множество данных о патогенезе и течении геморроидальной болезни. Существуют две взаимодополняемые концепции в развитии геморроя: сосудистая и механическая. Сосудистый фактор обусловлен острым и хроническим нарушением кровообращения в кавернозной ткани прямой кишки и промежности, а также дисфункцией тонуса сосудов и патологической работой артериовенозного шунта [3, 4, 62]. Механическая теория возникновения геморроидальной болезни связана с развитием дистрофии связочного и мышечного аппарата внутренних геморроидальных узлов (связки Паркса и мышцы Трейца) ввиду повышения внутрибрюшного давления, статических нагрузок и возрастных изменений [3, 8, 112]. В современных публикациях встречаются новые взгляды на причины и факторы развития геморроя. По мнению Kisli et al. стадия геморроя коррелирует с наличием в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ. В своем исследовании авторы указывают на прогрессивное увеличение количества металлопротеиназ в зависимости от возрастания стадии геморроя [91]. Поэтому этиологические и патогенетические

факторы геморроидальной болезни определяют комплексный подход в лечении данного заболевания.

Классификация заболевания основана на локализации измененных геморроидальных узлов. Соответственно геморрой принято разделять на внутренний, наружный или комбинированный [2, 9, 10].

Клиническая картина геморроя разнообразна и требует тщательной дифференциальной диагностики [119, 10]. Боль, жжение, зуд, ощущение наличия или выпадения инородного тела являются неспецифическими симптомами болезней прямой кишки и перианальной зоны. Наиболее частым и характерным проявлением геморроя остается кровотечение во время или после дефекации [12]. Геморроидальные кровотечения отличаются по интенсивности – от небольшой примеси алой крови до профузных кровотечений, требующих госпитализации и неотложной помощи [96]. Данная клиническая картина характерна как для острого, так и хронического геморроя. Обычно значимые кровотечения встречаются при 2-3 стадии хронического геморроя [5]. Однако не стоит недооценивать рецидивирующие геморроидальные кровотечения, обусловленные коморбидностью пациента [29]. Большое количество статей в отечественных и зарубежных медицинских изданиях посвящены ректальным кровотечениям при раке предстательной железы [111, 97], колоректальном раке [41, 107], постлучевых изменениях прямой кишки [87, 111, 33], травмах позвоночника [88], беременности [115, 90]. При этом недостаточно изучены вопросы прямокишечных кровотечений при различной соматической патологии, такой как: сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек, патология гепатобилиарной системы, сахарный диабет, метаболический синдром, системные заболевания, коагулопатия. И по-прежнему остается дискуссионной тема влияния антитромботических препаратов на интенсивность и частоту геморроидальных кровотечений, в особенности у пациентов старшей возрастной группы [141]. В связи с распространенностью применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, актуальность

темы медикаментозного влияния на гемостаз и потенциальный риск кишечных кровотечений только возрастает. Что требует дополнительного и более детального изучения с целью разработки единых стандартов в лечении ректальных кровотечений у коморбидных пациентов.

1.2 Тактика ведения пациентов с геморроидальными кровотечениями

В российских клинических рекомендациях, посвященных острому и хроническому геморрою, нет единой классификации геморроидальных кровотечений [9]. В публикациях зарубежных авторов можно встретить классическое разделение кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (lower gastrointestinal bleeding), в том числе и геморроидальных, на малые, средние и большие (small, middle, massive / occult, moderate, severe) [83, 146]. От интенсивности и объема геморроидального кровотечения зависит тактика обследования и лечения пациента.

Стандартом инструментальных обследований пациентов с геморроидальными кровотечениями являются аноскопия и ректороманоскопия. Выполнение колоноскопии обязательно для пациентов старше 50 лет [9] для исключения колоректального рака [141, 130]. Однако применение эндоскопических методов обследования ограничено у пациентов в нестабильном состоянии. Более того, фиброколоноскопия малоинформативна в определении патогенеза ректального или толстокишечного кровотечения. Поэтому дополнительные визуализирующие методы диагностики помогают в выявлении источника и характера кровотечений. Одним из подобных методов является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и

малого таза с КТ-ангиографией и 3D-картированием [92, 86, 79]. К преимуществам КТ-диагностики относится длительность исследования, возможность использования у пациентов в состоянии различной степени тяжести, а также визуализация этиологических факторов ректальных кровотечений при отсутствии эндоскопических данных [20]. Следующим этапом более инвазивных диагностических методик стало применение рентген-эндоваскулярной ангиографии в диагностике и лечении низких ректальных кровотечений [121, 46, 124]. Успехи в интервенционной радиологии позволили доказать индивидуальные анатомические особенности кровоснабжения прямой кишки и перианальной области.

Известно, что основным источником васкуляризации прямой кишки являются непарная верхняя прямокишечная артерия и парные средние и нижние прямокишечные артерии [132]. Ранее считалось, что верхняя прямокишечная артерия делится на три магистральные ветви. Однако современные анатомические исследования доказывают обратное: общее число и расположение артерий прямой кишки, участвующих в кровоснабжении геморроидального сплетения, индивидуальны и вариабельны [7]. В 2009 году Schuurman J.P. et al. описали наличие, в среднем, восьми артерий, являющихся ветвями верхней прямокишечной артерии [120]. Также есть данные о зависимости диаметра ректальных артерий от стадии геморроя [133]. В 2006 году, в Инсбрукском медицинском университете, Австрия, (Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria), Aigner F. et al. провели исследование среди 41 пациентов, страдающих различной стадией хронического геморроя, и 17 человек, составляющих контрольную группу. Результаты оценивались с помощью ультразвукового исследования с доплер-картированием (Transperineal color Doppler ultrasound, CDUS). Оказалось, что средний калибр артерий в исследуемой группе (пациенты с хроническим геморроем II-IV стадий) составил $1,87 \pm 0,68$ мм (от 0,6 до 3,60 мм). В контрольной группе данный показатель был достоверно ($p < 0,001$) ниже – $0,92 \pm 0,15$ мм (от 0,6 до 1,2 мм). Причем аналогичные данные касались и

артериального кровотока, который был значимо выше у пациентов с геморроидальной болезнью, нежели чем в контрольной группе (33,9 см/сек против 11,9 см/сек, $p < 0,01$). Полученные данные доказывают изменения в артерио-венозном русле прямокишечного сплетения на фоне прогрессирования геморроидальной болезни. Что в свою очередь обуславливает развитие хирургических подходов в лечении геморроя.

При верификации геморроидальных кровотечений стандартом лечения является комплексный подход, включающий модификацию образа жизни пациента, нормализацию акта дефекации, консервативную терапию, а также малоинвазивные методы и хирургические вмешательства [84, 57, 21, 1]. Ректальные кровотечения могут быть ведущим симптомом при любой стадии геморроя. Малоинвазивные методы применимы преимущественно для 1-3 стадии внутреннего геморроя. По данным российских клинических рекомендаций под редакцией Шелыгина Ю.А., эффективность инфракрасной фотокоагуляции геморроидальных узлов составляет 60-70%, склерозирования внутренних геморроидальных узлов – 75-89%, лигирования латексными кольцами – 65-85% [9, 10]. Но несмотря на положительные результаты, малоинвазивное лечение не исключает рецидивы заболевания и наличие осложнений.

Промежуточной ступенью между малоинвазивным и хирургическим лечением геморроя является доплер-контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов с мукопексией. В 1995 году авторы данного метода – Morinaga K., Hasuda K., Ikeda T. – описали положительный опыт применения дезартеризации внутренних геморроидальных узлов под доплер-контролем у 116 пациентов [95]. По результатам исследования, положительный результат в виде отсутствия геморроидальных кровотечений был достигнут в 96% случаев. Данный метод стал активно использоваться в России с начала 2000-ых годов. В публикациях авторов из Государственного Научного Центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих эффективность трансанальной доплер-контролируемой

дезартеризации внутренних геморроидальных узлов описана у 82,6% пациентов [11].

На сегодняшний день, несмотря на развитие малоинвазивных методов лечения хронического геморроя, классическая геморроидэктомия остается наиболее эффективным и радикальным способом при геморрое 3-4 стадии [81, 110]. Существуют различные вариации данной методики, такие как открытая (операция Миллигана-Моргана) [125, 93, 36, 100, 114], закрытая (операция Фергюсона) [56, 93, 36, 100, 114], подслизистая (операция Паркса) [123, 128], циркулярная (Уайтхеда) [134, 135, 145] геморроидэктомия.

Однако среди зарубежных колопроктологов в большинстве случаев общепризнанным является применение малоинвазивных методов лечения геморроидальной болезни. Классическая геморроидэктомия в европейских странах и США выполняется лишь в 17-21% случаев [18, 64]. Тогда как в России данный показатель значительно выше. В начале 2000 годов, по статистическим данным Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, в отечественной практике использование малоинвазивных методов лечения геморроя составляли 3% (Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А., 2002). За последние 15 лет данный показатель стал несколько выше (10-15%), но несравним с мировыми показателями работы колопроктологических центров.

С развитием рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения появились операции, направленные на устранение патогенетического звена в развитии геморроидальных кровотечений. Эмболизация дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии устраняет дисбаланс между артериальным притоком и венозным оттоком в кавернозных тельцах прямой кишки [6]. К настоящему времени определены показания и противопоказания к выполнению данной методики. Применение эмболизации ветвей верхней ректальной артерии имеет свои ограничения. Их составляют экономические расходы, особенности технического выполнения процедуры, возможность развития осложнений вплоть до некроза прямой кишки. Вследствие вышеперечисленных факторов, данный

метод эффективно используется для пациентов, которым невозможно выполнить классическое хирургическое вмешательство [48, 49]. В отечественной колопроктологии рентген-эндоваскулярные методы успешно применяются при онкологических заболеваниях прямой кишки. Однако в последнее время публикуются работы о расширении показаний данного метода, доказывающие использование его как эффективного способа борьбы с геморроидальными кровотечениями [49, 47, 50].

Анализируя мировую литературу, новые технологии в хирургическом лечении геморроидальных кровотечений широко применяются для пациентов без указания их коморбидного статуса. Количество публикаций, посвященных лечению ректальных кровотечений у пациентов, получающих регулярную антитромботическую терапию, ограничено. Поэтому остаются нерешенными вопросы в оценке влияния медикаментозной гипокоагуляции на характер геморроидальных кровотечений и возможности хирургической коррекции среди данной категории пациентов.

1.3 Антитромбоцитарная и антитромботическая терапия в хирургической практике

По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию в структуре развитых стран. На 2017 год сохраняется мировая тенденция к нарастанию смертности от патологии сердца и сосудов – 17,5 миллионов человек ежегодно [113]. За последние десятилетия в Российской Федерации отмечается отрицательная динамика в виде увеличения смертности от кардиоваскулярных

болезней – от 25% до 57-68 % [13]. Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания являются основными причинами данной статистики [65]. Появление новых представлений о патогенезе заболеваний, прогресс фармацевтических технологий, развитие хирургических малоинвазивных методов позволяют эффективно совершенствовать профилактику фатальных осложнений [143]. Поэтому на сегодняшний день количество пациентов, получающих регулярную антитромбоцитарную и антитромботическую терапию, растет [23]. Термин «венозный тромбоз» не теряет своей актуальности в обсуждении вопросов ведения данных пациентов и профилактики возможных эмболических осложнений [15, 16]. К настоящему времени обновлены клинические рекомендации Американского колледжа специалистов торакальной медицины (American College of Chest Physicians, ACCP) по профилактике венозных тромботических осложнений, определяющие назначение антикоагулянтной терапии [30]. Основной стратегией является активное предотвращение венозных тромботических осложнений в любой больнице общего профиля. В этой связи многие пациенты, поступающие в хирургический стационар по различным показаниям, в плановом или экстренном порядке, получают антитромботическую терапию (назначенную ранее или впервые в качестве профилактики тромбозов и тромбозов).

При плановых оперативных вмешательствах алгоритм ведения пациента, получающего антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию, определяется клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), а также мировыми руководствами Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), Европейского общества аритмологов (European Heart Rhythm Association, EHRA), Европейского общества анестезиологов (European Society of Anaesthesiology, ESA), Американской коллегии кардиологов (American College of cardiology, ACC), Американской коллегии специалистов торакальной медицины (American College of Chest Physicians, ACCP). На сегодняшний день изменились представления об обязательной отмене дезагрегантной терапии за 7-

10 дней до предстоящего хирургического вмешательства [78]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательствах (2014) проанализирован риск продолжения или прекращения дезагрегантной терапии. В исследовании POISE-2 с участниками в количестве 10010 человек оценены возможные осложнения при приеме аспирина перед плановым внесердечным хирургическим вмешательством. Тяжелые кровотечения чаще наблюдались в группе принимавших аспирин по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо (4,6% и 3,8%, соответственно; ОР 1,23, 95% ДИ 1,01-1,49; $p=0,04$) (Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательствах, 2014 год). При этом применение аспирина не приводило к снижению показателей смертности в течение 30-ти дней после операции (7,0% и 7,1% в группах принимавших аспирин и плацебо, соответственно; ОР 0,99 95% ДИ 0,86- 1,15; $p=0,04$). На основании проведенных клинических испытаний, прием аспирина должен быть прекращен, если риск кровотечения превышает потенциальную пользу от использования этого препарата. Поэтому сроки отмены антиагрегантной терапии в предоперационном периоде решаются индивидуально после оценки рисков осложнений. Также остается дискуссионным вопрос отмены двойной дезагрегантной терапии у пациента с высоким риском кардиальных осложнений, нуждающегося в плановой хирургической операции. Однако у пациентов, которым показана срочная операция в течение нескольких дней, в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов, необходимо отменить клопидогрел и тикагрелор за 5 дней, а прасугрел за 7 дней до планируемого вмешательства, за исключением больных, у которых имеется высокий риск развития тромбоза.

В случае антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К хирургическое вмешательство возможно при максимально допустимом значении

международного нормализованного отношения (МНО), равном 1,5. Известна схема «мост-терапии» перехода с варфарина на низкомолекулярные гепарины (НМГ) в терапевтической дозе при высоком риске тромбоэмболических осложнений и профилактической дозе – при низком риске. В соответствии с обновленными рекомендациями Европейской ассоциации аритмологов, отмена прямых пероральных антикоагулянтов осуществляется за 1-2 дня до предполагаемого оперативного вмешательства без использования «мост-терапии» НМГ и с учетом клиренса креатинина (The 2018 EHRA Practical Guide on the use of non vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation).

При необходимости экстренного хирургического вмешательства у пациента, длительно получающего регулярную антитромботическую терапию, обосновано использование антидотов, нейтрализующих эффект медикаментозной гипокоагуляции. Для аспирина антидотом является десмопрессин, для варфарина – витамин К, для гепарина – протамина сульфат. Также оправдано немедленное введение свежезамороженной плазмы. Однако в случае новых пероральных антикоагулянтов данный вопрос остается открытым. К настоящему времени открыт специфический антидот для дабигатрана – идаруцизумаб [42, 105, 68]. Отсутствие регистрации данного препарата в Российской Федерации и наличия антидотов для ривароксабана и апиксабана, повышает риск и прогноз возможного кровотечения в послеоперационном периоде на фоне имеющейся медикаментозной гипокоагуляции.

Помимо рисков, связанных с периоперационным периодом, доказана роль антитромботической терапии в развитии желудочно-кишечных кровотечений [19, 76]. В свою очередь, геморроидальные кровотечения зачастую требуют немедленного хирургического вмешательства. В мировой литературе вопрос влияния медикаментозной гипокоагуляции на развитие, частоту и объем ректальных кровотечений, обусловленных геморроидальной болезнью, недостаточно изучен. Поэтому данная группа пациентов требует более детального

анализа и выбора тактики лечения, в особенности в условиях экстренной хирургической помощи.

1.4 Антиагреганты: преимущества и осложнения

Как известно, агрегация тромбоцитов обусловлена действием продуктов каскада арахидоновой кислоты, а точнее системой тромбоксан-простациклин. Тромбоксан A_2 (TXA_2) – крайне нестойкое соединение, синтезирующееся в тромбоцитах. Механизм повышения агрегации тромбоцитов связан со стимуляцией фосфолипазы C вследствие активирующего влияния тромбоксана на тромбоксановые рецепторы. Это увеличивает образование инозитол 1,4,5-трифосфата и диацилглицерола, что в свою очередь повышает содержание ионов кальция (Ca^{2+}) в тромбоцитах. Также в стимуляции агрегации тромбоцитов участвуют коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E_2 , катехоламины.

Простациклин (простагландин I_2), наоборот, является наиболее активным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному слою стенки сосудов, препятствуя их взаимодействию с коллагеном. Механизм его действия заключается в том, что он стимулирует простациклиновые рецепторы и связанную с ними аденилатциклазу, что повышает содержание цАМФ в тромбоцитах и стенке сосудов, а соответственно содержание внутриклеточного Ca^{2+} снижается. Помимо простациклина, агрегацию тромбоцитов понижают простагландины E_1 и D, окись азота, гепарин, АМФ, аденозин, антагонисты серотонина.

Ингибиторы циклооксигеназы-1

Ацетилсалициловая кислота, или аспирин, первый и наиболее распространенный препарат в группе антиагрегантов. Аспирин, являясь ингибитором циклооксигеназы, нарушает синтез циклических эндопероксидов и их метаболитов – тромбоксана и простациклина. Однако циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Это объясняет большее подавление синтеза тромбоксана, нежели простациклина. Следует заметить, что аспирин необратимо ацетирует циклооксигеназу. И поскольку тромбоциты являются безъядерными клетками, ресинтез обновленной циклооксигеназы невозможен. Поэтому эффект «сниженной агрегации» сохраняется в течение всей «жизни» тромбоцитов, подвергшихся воздействию ацетилсалициловой кислоты. Так как данный срок колеблется от 4-5 до 10 дней (в костном мозге и периферической крови соответственно), через 4-7 дней после прекращения приема аспирина образуются новые тромбоциты, способные восстановить агрегацию до нормального уровня.

На сегодняшний день доказана эффективность использования аспирина для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [24]. Расширяются показания для применения ацетилсалициловой кислоты в комбинации с другими антитромботическими препаратами. С клопидогрелем – для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда, а также при выполнении чрескожных эндоваскулярных вмешательствах. С дипиридамом – у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, транзиторными ишемическими атаками атеротромботического генеза. С антикоагулянтами группы антагонистов витамина К – с целью профилактики тромботических осложнений у пациентов с протезированным механическим клапаном сердца.

Положительный эффект аспирина доказан в профилактике вторичных и рецидивирующих венозных тромбозов у пациентов после отмены антикоагулянтной терапии [82, 26]. В период с 2004 по 2010 годы проводилось рандомизированное многоцентровое исследование WARFASA (The Warfarin and Aspirin Trial). В своих публикациях авторы Lazareth I. Et al., Agnelli G. et al. описывают результаты данного исследования среди пациентов со случаями венозной тромбозов, которые после, в среднем двухлетнего, приема оральных антикоагулянтов были переведены на только лишь дезагрегантную терапию. В итоге в данной когорте больных эпизоды повторных венозных тромботических событий составили 6,6%, тогда как в контрольной группе пациентов, получающих плацебо, – 11,2%. Аналогичный протокол был использован в другом двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ASPIRE (The Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism). Однако его результат оказался технически отрицательным, что вызвало в медицинской общественности неоднозначные мнения о результатах и объединении вышеперечисленных исследований [28]. Итоги исследования ASPIRE свидетельствуют о незначительной тенденции к меньшему количеству рецидивов венозных тромботических осложнений 4,8% в группе пациентов, получающих аспирин после завершения курса антикоагулянтной терапии (минимум 6 месяцев) и меньшему числу сердечно-сосудистых осложнений 5,2%, тогда как в контрольных группах данные показатели составили 6,5% и 8,0% соответственно. При этом вероятность кровотечений на фоне продолженной антиагрегантной терапии осталась статистически не значимой (1,1% против 0,6%; $P = 0,22$). Общее количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (рецидивирующий венозный тромбоз, инфаркт миокарда) при приеме аспирина возникали достоверно реже, чем в группе пациентов, получающих плацебо (5,2% против 8,0%).

Несмотря на эффективность антиагрегантной терапии, остаются немаловажными побочные эффекты в виде развития геморрагических

осложнений. К 2018 году в мире проведено множество рандомизированных многоцентровых исследований, показавших рост кровотечений, преимущественно из желудочно-кишечного тракта [136] на фоне приема аспирина. Риск послеоперационного кровотечения у пациентов, длительно получающих терапию дезагрегантами, составляет 2,7%, а в комбинации с клопидогрелем – увеличивается до 3,7%. [27].

В 2018 году Cea Soriano L. et al. опубликовали результаты 12-летнего наблюдения за пациентами в Великобритании, принимающими небольшие дозы аспирина, и оценили частоту и тяжесть встречаемости «высоких» и «низких» желудочно-кишечных кровотечений (Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding – UGIB and LGIB) [71]. В исследование вошли более 3200 пациентов, средний возраст которых составил 64,0 года, длительно принимающих сниженные дозы аспирина. Медиана наблюдения более 5,4 лет, максимальный срок отдаленного контроля – 14 лет. После многоэтапной валидации данных группой исследователей были рассчитаны общие и возрастные, а также половые различия в структуре кровотечений из желудочно-кишечного тракта, проведен субанализ результатов, подсчитаны случаи смертности в течение 30 дней после эпизода желудочно-кишечного кровотечения. По итогам анализа оказалось, что на фоне низкодозированной дезагрегантной монотерапии 1115 человек имели осложнения в виде кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 1936 пациентов – из нижних. Причем среди пациентов с «высокими» желудочно-кишечными кровотечениями (UGIB) 58,9% больным потребовалась экстренная госпитализация в хирургический стационар. В группе пациентов с «низкими» желудочно-кишечными кровотечениями (LGIB) данный показатель значимо выше и составил 72,8% человек, большей части из которых проводилась интенсивная терапия. Общий коэффициент заболеваемости кровотечениями из желудочно-кишечного тракта на 1000 человеко-лет составил 0,97 для пациентов с кровотечениями из верхних отделов (UGIB; 95%; ДИ 0,91-1,02) и 1,68 для

пациентов с кровотечениями из нижних отделов (LGIB; 95%; ДИ 1,60-1,75), включая фатальные кровотечения.

Основываясь на вышеперечисленных статистических исследованиях, следует вывод о сложности применения длительной антиагрегантной монотерапии аспирином. С одной стороны, в случае наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, данный препарат необходим для большинства коморбидных пациентов как обоснованный метод профилактики сосудистых осложнений. С другой стороны, высокий риск кровотечений, вызванных антиагрегационным действием, требует тщательной оценки коморбидного статуса пациента и выбором равноценного соотношения между профилактикой сердечно-сосудистых событий и риском геморрагических осложнений.

Антагонисты рецептора АДФ P2Y₁₂ на тромбоцитарных мембранах

Поскольку тиенопиридины не оказывают влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, синтез эндотелием сосудов простагландина остается не измененным. Но благодаря своим метаболитам данная подгруппа дезагрегантов необратимо изменяет работу рецепторов АДФ P2Y₁₂, расположенных на мембране тромбоцита, тем самым подавляя их агрегацию.

Если сравнивать представителей данной подгруппы антиагрегантов – тиклопидин и клопидогрел – то предпочтение в виде более безопасного применения бесспорно отдадут клопидогрелю. Тиклопидин может подавлять гранулоцитарный росток кроветворения, увеличивать уровень холестерина крови. На фоне его приема чаще развиваются эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, а также нейтропения и тромбоцитопения вплоть до развития

тромбоцитопенической пурпуры. Поэтому сегодня препаратом выбора остается клопидогрел. Противотромботическое действие клопидогреля отмечается уже через 2 часа после приема, а терапевтический эффект длится в течение двух суток, сохраняясь примерно на одном уровне. Однако даже после отмены препарата подавление функции тромбоцитов продолжается на протяжении 7-8 суток. Что также обуславливает развитие кровотечений различной интенсивности на фоне длительной терапии. В таком случае восстановление функции тромбоцитов возможно только после гемотрансфузии тромбоцитарной взвеси.

Риск развития кровотечений на фоне приема клопидогреля, в особенности из желудочно-кишечного тракта, остается высоким. Этому способствуют различные сопутствующие факторы: возраст, пол, коморбидность, применение других лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные средства, гормональные препараты, антикоагулянты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и др.) [116].

Следует заметить, что профилактика желудочно-кишечных кровотечений блокаторами протонной помпы не является одинаково равноценной в сравнении аспирина и клопидогреля [17]. Есть исследования, отражающие результаты 5-летнего наблюдения в Тайване за более чем 14,5 тысячей пациентов. Комбинированный прием клопидогреля и ингибиторов протонной помпы не снижал риск кровотечений из ЖКТ, что доказано количеством госпитализаций в стационар по поводу осложнений данной терапии.

Двойная дезагрегантная терапия

Анализируя мировую литературу, складывается впечатление о неоднозначности взглядов на применение двойной дезагрегантной терапии. Безусловен положительный вклад данной терапии у пациентов с острыми коронарными нарушениями в раннем периоде после перенесенного эндоваскулярного вмешательства – в виде снижения риска тромбоза стента, повторного инфаркта миокарда. Дискутабельным остается вопрос о необходимости пролонгированной двойной дезагрегантной терапии. В мае 2018 года в Германии опубликован обзор современных рандомизированных исследований (DAPT, ITALIC, OPTIDUAL, PEGASUS) для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [74]. В связи с сохраняющимся высоким риском геморрагических осложнений на фоне длительной двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ), следует учитывать все факторы в назначении данной схемы терапии продолжительностью более 6 месяцев после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства и подбирать дальнейший срок сохранения ДДАТ индивидуально – в зависимости от сопутствующих патологий других органов и систем.

Еще одним доказательством высокого риска геморрагических осложнений на фоне двойной дезагрегантной терапии является часто вынужденный переход на монотерапию тикагрелолом [137]. Исследование PLATO подтверждает, что в течение 12 месяцев после перенесенного острого коронарного синдрома положительный эффект тикагрелола не нейтрализуется случаями значимых кровотечений. В литературе встречаются и противоположные данные. В проспективном исследовании CHANGE DAPT (Change of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome) группа голландских ученых во главе с Zocca P. в мае 2018 года опубликовали результаты двухлетнего

наблюдения за одними и теми же пациентами, получающими ДДАТ с разницей в виде второго препарата – клопидогреля и тикагрелола в разное время. Оказалось, что риск кровотечений в период использования в ДДАТ тикагрелола оказался выше в сравнении с аналогичным использованием клопидогреля [67].

В независимости от выбора антиагрегантного препарата и несмотря положительное влияние на профилактику сердечно-сосудистых осложнений, для каждого пациента вероятность геморрагических событий на фоне длительной терапии дезагрегантами остается высокой. И в первую очередь, данный факт требует регулярного контроля органов желудочно-кишечного тракта и профилактики возможных фатальных осложнений.

1.5 Антикоагулянты: профилактика и риски

Антикоагулянты – препараты, которые влияют на различные этапы процессов системы свертывания крови. Принято разделять антикоагулянты по направленности своего действия пути системы свертывания крови – на прямые и непрямые. К антикоагулянтам прямого действия относятся: гепарин, низкомолекулярные гепарины (НМГ), а также новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Основным представителем в группе непрямых антикоагулянтов является варфарин.

Гепарин является естественным противосвертывающим веществом и гликозаминогликаном, который существует в тканях в виде протеогликана. Синтезируется, накапливается и секретируется в тучных клетках. Входит в состав соединительной ткани, представлен во многих органах – печень, легкие, мышцы, стенки артерий. В растворе гепарин имеет отрицательный заряд, который способствует взаимодействию с белками, участвующими в свертывании крови. Гепарин расценивается как кофактор антитромбина III. В плазме он активирует антитромбин II и III, тем самым ускоряя их противосвертывающее действие. При этом нейтрализуется ряд факторов, обладающих коагуляционными свойствами – факторы XIIa, XIa, Xa, XIIIa, калликреин; нарушается процесс перехода протромбина в тромбин; ингибируется тромбин IIa. Также в больших дозах гепарин снижает агрегацию тромбоцитов за счет связи с рецепторами на их мембранах. Гепарин участвует во многих процессах метаболизма, влияя на углеводный, белковый и липидный обмен. Он также увеличивает проницаемость сосудистой стенки, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, подавляет формирование остеобластов, активирует остеокласты.

Связывание гепарина с плазменными белками, эндотелиальными клетками и макрофагами способствует редуцированию антикоагуляционной активности гепарина, проявлению вариабельности антикоагуляционного ответа и феномену гепаринорезистентности. Феномен гепаринорезистентности проявляется примерно у 25% пациентов с венозной тромбоэмболией [89]. Основными причинами для гепаринорезистентности являются дефицит антитромбина III, увеличение прокоагуляционных факторов, повышение клиренса гепарина.

Продолжительность эффекта нефракционированного гепарина (НФГ) повышается непропорционально увеличению дозы и колеблется от 25 минут до

90 минут – в зависимости от количества и способа введения препарата. При внутривенном введении действие НФГ возможно пролонгировать до 6 часов. Однако гепаринотерапия имеет ряд осложнений: гипокоагуляционные кровотечения, аллергические реакции, тромбоцитопения, остеопороз, артериальные тромбозы, гипонатриемия и описанная выше гепаринорезистентность [106]. Поэтому неконтролируемая абсорбция и биодоступность гепарина стали причиной для разработки более совершенного препарата – низкомолекулярного гепарина (НМГ). Низкомолекулярные гепарины получают путем химической переработки гепарина с целью уменьшения размера полисахаридных цепей, в результате чего образуются вещества с низкой молекулярной массой. Тем самым изменяется действие НМГ и направляется преимущественно на инактивацию фактора Ха в комплексе с антитромбином III. В отличие от НФГ – его низкомолекулярные аналоги не оказывают подавляющее влияния на тромбин. И так как НМГ мало связываются с белками плазмы, их биодоступность выше, чем у гепарина, в срок выведения из организма более длительный. НМГ обладают рядом преимуществ в сравнении с НФГ: более высокая биодоступность при подкожном введении (около 90% – тогда как для НФГ она составляет всего 30%); предсказуемый терапевтический эффект; длительный период полураспада и выведения; меньшее связывание с рецепторами мембраны тромбоцитов; низкая частота развития гепарин-индуцированных осложнений.

В 2007 году в Российской Федерации лицензирован и утвержден для клинического применения первый препарат нового класса селективных антитромботических препаратов – фондапаринукс натрия. Фондапаринукс является прямым ингибитором Ха фактора и является единственным полностью синтетическим полисахаридом, не содержащим никаких животных компонентов. Данный препарат обладает рядом преимуществ даже в сравнении с НМГ. Фондапаринукс имеет меньшую молекулярную массу, однородную химическую структуру (глюкоза, глюкозамин, целлюлоза), 100 %-ную биодоступность,

значимо длительный период полувыведения (15-20 часов, что позволяет использовать его однократно в сутки), а также строго селективное действие и отсутствие влияния на функцию и агрегацию тромбоцитов [58]. На сегодняшний день проведены многочисленные рандомизированные клинические исследования, оценивающие эффективность фондапаринукса: для профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при больших ортопедических операциях (EPHESUS, PENTATHLON 2000, PENTHIFRA, PENTAMAKS) [43, 142, 35], при операциях на органах брюшной полости, а также для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА (REMBRANDT, MATISSE), в кардиологии при лечении острого инфаркта миокарда (PENTALYSE), для тромбопрофилактики при чрескожном коронарном вмешательстве и остром коронарном синдроме (OASIS-5) [109]. По результатам представленных исследований фондапаринукс оказался более эффективным и одинаково безопасным препаратом в сравнении с НМГ [61]. Важным превосходством препарата является отсутствие у него перекрестной реактивности с антителами, образующимися при гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Что позволяет применять его у пациентов с тромбоцитопенией, ранее обусловленной гепарином, для продолжения антикоагулянтной профилактики или терапии.

Однако, несмотря на совершенствование форм гепарина и его аналогов, риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии остается значимым в клинической практике и по-прежнему занимает первое место среди всех осложнений прямых парентеральных антикоагулянтов [70]. В 2015 году группа итальянских врачей в Катании провели ретроспективное исследование с марта 2003 года по февраль 2012 года среди пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству и стентированию, получающих «мост-терапию» НМГ. В данном исследовании отмечено, что из 515 пациентов 251 получали терапию НМГ в периоперационном периоде и имели достоверно более высокий риск кровотечений (оценен по шкале BARC). Таким образом, по выводу Davide Capodanno применение НМГ в постоперационном периоде при ЧКВ опасно

риском развития кровотечений у пациентов, что коррелирует с развитием дополнительных ишемических осложнений [69].

Варфарин

Механизм действия варфарина заключается в подавлении ферментного восстановления витамина К, что препятствует синтезу четырех (витамин К-зависимых) факторов свертывания крови: II, VII, IX, X. В итоге уменьшается образование тромбина и происходит гипокоагуляция. Клинически значимые изменения в системе свертывания крови наблюдаются не ранее чем через 8-12 часов после приема первой дозы варфарина, а максимальный эффект развивается только через 72-96 часов. Однако восприятие варфарина у каждого пациента строго индивидуально, продолжительность действия каждой дозы также может варьировать от 2 до 5 дней, что естественно затрудняет подбор дозы антикоагулянта.

До недавнего времени, в период отсутствия новых оральных антикоагулянтов, варфарин был единственным препаратом для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, тромбозами, ишемической болезнью сердца. Сложности в его использовании для ряда больных, ограничения, необходимость строго контроля МНО и комплаентности пациента, наличие частых осложнений на фоне терапии, в том числе спонтанные и массивные кровотечения, привели к ограничению показаний для применения непрямых антикоагулянтов при возможности альтернативного выбора другого препарата. Таким образом, по данным Европейского общества кардиологов сегодня рекомендовано назначение варфарина для регулярной, зачастую пожизненной

терапии, только в трех случаях: при фибрилляции клапанной этиологии, наличие протезированных клапанов сердца, а также для пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром или нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве.

Как показывают клинические исследования последних лет – восприятие варфарина строго индивидуально для каждого пациента и зависит от его генотипа [32]. Однако осложнения варфаринотерапии, лидирующее место среди которых занимают кровотечения, случаются в первые месяцы приема антикоагулянта даже при необходимых целевых значениях международного нормализованного отношения (МНО). На сегодняшний день известен ген, кодирующий фермент CYP2C9, частота встречаемости которого прямо пропорционально взаимосвязана с риском значимых кровотечений на фоне приема варфарина [59]. В 2013 году Ucar M. et al. опубликовал результаты проведенного исследования, оценивающего взаимосвязь между полиморфизмом CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и наличием «варфариновых» кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По представленным данным 37 из 67 пациентов (55%), постоянно принимающих варфарин с МНО=3, а также с полиморфизмом энзима CYP2C9*3, как минимум однократно в анамнезе имели эпизоды желудочно-кишечных кровотечений [129].

В США ежегодно регистрируется более 17 тысяч «больших» кровотечений у пациентов, длительно принимающих варфарин, из них 4 тысячи – фатальные. По опубликованным данным NEISSCADES [National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance], в рамках проекта Национальной электронной базы данных, учитывающей негативные последствия лекарственных препаратов, за 2 года наблюдений кровотечения, вызванные варфарином, послужили причиной 21 тысячи госпитализаций по скорой помощи. Отдельную группу риска по возникновению кровотечений различной локализации представляют пожилые пациенты (старше 65-70 лет), у которых меняется метаболизм антагонистов витамина К в организме, а использование альтернативных препаратов варфарина (новые оральные антикоагулянты) не

всегда является возможным [31]. В кардиохирургической практике для пациентов, перенесших операцию на сердце, факторами риска значимых кровотечений в первые 30 дней приема варфарина являются генотип, наличие сопутствующей патологии, фармакологический перекрест лекарственных препаратов, а также необходимый уровень целевого МНО [94].

Анализируя мировую научную литературу, складывается впечатление о неоднозначности статистических данных относительно возможности и рисках развития кровотечения, как малого, так и фатального, на фоне длительного приема непрямых антикоагулянтов. Во-первых, это обусловлено сроками наблюдений за пациентами: изначально оценивается 30-дневный период. Второй сложностью является особенность оценки объема кровотечений в зависимости от целевого уровня МНО или его превышения, откуда также следует наличие или отсутствие комплаентности пациента в период подбора дозы варфарина и на дальнейшем амбулаторном этапе. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов, получающих антагонисты витамина К с целью профилактики венозных тромбозмболических осложнений, показал, что процент «больших» кровотечений варьирует в пределах 1,69-1,80% [44]. В данном контексте теряются эпизоды возможных «малых» кровотечений, вплоть до кровоточивости, но которые могут иметь значимый характер для пациента сердечно-сосудистого профиля в связи со своей регулярностью. Так, в своем исследовании ISCOAT (The Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy), основывающемся на данных 34 клиник, Palareti et al. указывает на несколько другие данные – 1,1 и 0,25 эпизодов кровотечений (больших и фатальных соответственно) на 100 пациенто-лет. Также по их результатам более трети кровотечений происходило в первые 90 дней после начала антикоагулянтной терапии. В этой связи новыми и актуальными являются результаты исследования 2015 года, базирующегося в клиническом центре в США, штат Миннесота (University of Minnesota Medical Center, Fairview). Fatima Khan и Yvonne H. Datta провели ретроспективное когортное исследование среди

пациентов, длительно (более 1 года) принимающих варфарин, с целью оценки реальной частоты встречаемости кровотечений на фоне приема антикоагулянтных препаратов [58]. Регистрировались все кровотечения – начиная от носовых и заканчивая значимыми кровотечениями со снижением гемоглобина более чем на 20 г/л или требующими гемотрансфузии. В исследование вошли 187 пациентов, а длительность ретроспективного анализа составила в среднем 5 лет (от 1,5 до 10 лет), что позволило рассчитывать показатели на 953 пациенто-лет. В приведенных результатах отмечен более высокий процент кровотечений: зарегистрировано 96 эпизодов кровотечений у 70 пациентов при расчете 10 на 100 пациенто-лет. Из них 50 оказались «большими» кровотечениями (расчет 5,2 на 100 пациенто-лет). Примечательно, что 4 эпизода кровотечения случились в первые 6 месяцев приема варфарина, другие 4 больших кровотечения еще в следующие полгода, а оставшиеся 42 – уже после года приема непрямого антикоагулянта. Также следует отметить, что всего 24 эпизода данных кровотечений были у пациентов с превышением целевого уровня МНО до 4. Остальные кровотечения, включая рецидивирующие, зарегистрированы у пациентов с МНО в пределах значений 2,0-3,0. Источником абсолютного большинства кровотечений, включая неоднократно рецидивирующие, был желудочно-кишечный тракт. Также авторы отмечают большую встречаемость «варфариновых» кровотечений у пациентов с наличием сопутствующей патологией, такой как болезни сердца и сосудов, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также среди пациентов после трансплантации органов. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более реальных и обоснованных эпизодах кровотечений на фоне длительного приема варфарина и существующей опасности развития кровотечения, независимо от срока приема препарата и достигнутого стойкого целевого значения МНО.

Оральные антикоагулянты

Сегодня альтернативой варфарина являются препараты группы новых пероральных прямых антикоагулянтов – ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Механизм действия препаратов различный. Ривароксабан является прямым селективным ингибитором Ха фактора; дабигатрана этексилат селективно ингибирует фактор тромбина IIa; апиксабан – ингибитор Ха фактора и агрегации тромбоцитов. Основным преимуществом данных препаратов в сравнении с «классическими» непрямыми антикоагулянтами – наличие широкого терапевтического диапазона и предсказуемый ответ на дозу вещества. В течение последних лет новые оральные антикоагулянты (НОАК) успешно применяются в клинической практике для профилактики венозных тромботических осложнений пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, в качестве подготовки к плановой кардиоверсии, в случае генетически-детерминированных гемофилий, а также при ортопедических и массивных хирургических вмешательствах, требующих длительного статического положения. Ривароксабан также зарегистрирован как препарат, используемый для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Дабигатран предотвращает образование фибрина, тромбин-опосредованную активацию факторов V, VIII, XI, XIII и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Также отличием от гепарина является действие дабигатрана на фибрин-связанный тромбин, что вызывает более эффективное влияние на торможение коагуляции, но в то же время увеличивает риск кровотечения. На сегодняшний день проведены многоцентровые исследования, оценивающие эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики венозной тромбоэмболии, например, после ортопедических хирургических операций – такие как RENOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE. Так, в первом европейском

исследовании сравнивались эффективность и безопасность таблеток дабигатрана – в дозе 150 мг (RENOVATE) и 220 мг (RENOVATE II) – и однократного подкожного введения эноксапарина натрия 40 мг для профилактики венозных тромботических осложнений у пациентов (старше 60 лет) после планового эндопротезирования тазобедренного сустава. Представленные результаты доказывают не меньшую эффективность НОАК: случаи венозной тромбоэмболии и общей смертности составили 6,8 % (114/1,672) и 7,7 % (129/1,682) (95 % ДИ от 0,9 и до 2,6) для дабигатрана и эноксапарина соответственно. Эпизоды массивной и повторной ТЭЛА представлены в 2,7 % (46/1,714) и 4,0 % (69/1,711) (95 % ДИ от 0,2и до 2,6) для дабигатрана и эноксапарина соответственно. Однако частота значимых массивных кровотечений повышалась на 0,4% в случае приема дабигатрана (1.7 %) [101]. Аналогичные результаты представлены в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании RE-MODEL, проведенном среди пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Дабигатрана этексилат по эффективности и риску развития кровотечений не уступает введению низкомолекулярного гепарина, что является преимуществом по своей лекарственной форме и контролю показателей свертываемости крови, а также незначительному влиянию на агрегацию тромбоцитов [102]. Схожие результаты зарегистрированы в США и Канаде на основании данных рандомизированного исследования RE-MOBILIZE [52]. В опубликованных результатах исследования RE-COVER дабигатран сравнивался с применением варфарина также для профилактики венозных тромботических осложнений. В итоге на основании конечной точки – подтвержденная рецидивирующая тромбоэмболия и связанная с ней летальность – в случае приема дабигатрана составила 2,9%, тогда как при приеме варфарина данный показатель несколько выше – 3,1%. Также несомненным преимуществом дабигатрана является достоверно меньшее число кровотечений в отличие от приема антагонистов витамина К, а в случае с массивными тяжелыми кровотечениями безопасность дабигатрана не выше, чем у варфарина [140]. Положительные результаты

исследования эффективности дабигатрана представлены в исследовании RE-LY (The Randomized Evalution of Long-Term Anticoagulation Therapy) среди пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении опять же с варфарином [53]. Оценены разные дозировки НОАК – в дозе 110 мг и 150 мг дважды в день. Полученные результаты свидетельствуют о равнозначной эффективности в профилактике острого нарушения мозгового кровообращения и системной эмболии при меньшей дозировке дабигатрана и лучших исходах на фоне приема 150 мг 2 раза в день. Однако на фоне большей эффективности высокой дозы дабигатрана геморрагические события, включая инсульты и кровотечения, встречались с той же частотой, что и при приеме варфарина с целевыми значениями МНО (2-3) [38].

Ривароксабан и апиксабан являются прямыми ингибиторами Ха фактора свертывающей системы крови, таким образом влияют на внешний и внутренний пути коагуляции. Отличием между данными препаратами заключаются в биодоступности (у ривароксабана она более высокая), а также путем выведения: ривароксабан выводится на 67% почками и 33% с желчью, а в случае с апиксабаном – наоборот. Показания для применения данных препаратов аналогичны дабигатрану – профилактика тромбозов при ортопедических оперативных вмешательствах (эндопротезирование суставов), лечение и профилактика тромбозов легочной артерии и тромбоза глубоких вен, профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, при некоторых гематологических заболеваниях. Ривароксабан зарекомендовал себя как эффективный альтернативный антикоагулянт при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов в крупномасштабных исследованиях – RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3, RECORD 4. В данных клинических исследованиях сравниваются различные варианты дозирования ривароксабана (10 мг, 30 мг в сутки), а также сроки приема антикоагулянта (длинная «5 недель» и короткая «2 недели» схемы), в сравнении с использованием подкожного введения эноксапарина натрия 40 мг в сутки. Во всех исследованиях продемонстрирована эффективность НОАК и снижение риска венозных тромботических осложнений,

более значимо при длительном использовании ривароксабана [127]. В клиническом исследовании ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) сравнивался прием ривароксабана (20 мг в сутки) и варфарина (МНО=2-3) в различных возрастных категориях больных. По его результатам НОАК продемонстрировал оправданные эффективность и безопасность приема с увеличением частоты встречающихся осложнений в виде кровотечений или мозговых кровоизлияний прямо пропорционально старшему возрасту пациентов [45]. Аналогично эффективность и безопасность апиксабана была представлена по результатам следующих клинических исследований: ADVANCE 1, ADVANCE 2, ADVANCE 3, ARISTOTLE. Исследования ADVANCE 1 и ADVANCE 2 оценивали высокую эффективность апиксабана как препарата для профилактики тромбоза при протезировании коленного сустава, являющегося альтернативой эноксапарину (НМГ) [25]. Исследование ADVANCE 3 отразило также положительные результаты сравнения эноксапарина натрия и апиксабана у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. Таким образом, описаны равноценные или в некоторых случаях повышенные результаты эффективности апиксабана в данных клинических исследованиях. Однако Nutescu E. из колледжа фармакологии (Чикаго, США) приводит пример о высоких рисках кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии ингибитором X фактора у пациентов с комбинированной терапией, включающей дезагреганты и апиксабан. Вследствие чего были приостановлены следующие этапы клинических испытаний [98]. Для пациентов с фибрилляцией предсердий с целью снижения риска эмболии и тромботических осложнений проведено исследование ARISTOTLE (The Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), в котором сравнивался прием апиксабана в дозе 2,5мг 2 раза в сутки и подобранном количестве варфарина с целевыми значениями МНО 2-3. В качестве профилактики венозных тромботических осложнений апиксабан лидирует в

сравнении с варфарином. Случаи массивных кровотечений среди пациентов, получавших апиксабан, составили 2,13%, тогда как у пациентов, принимавших варфарин – 3,09%. Но при этом летальные исходы в течение 30 дней после большого гипокоагуляционного кровотечения в случае с приемом апиксабана превысили вдвое в сравнении с варфарином [85].

При анализе частоты встречаемости и характеристики кровотечений, вызванных гипокоагуляцией на фоне приема НОАК, все данные свидетельствует о повышенном риске геморрагических осложнений именно со стороны желудочно-кишечного тракта: включая «малые» и «большие» кровотечения (согласно классификации The International Society on Thrombosis and Haemostasis) [103].

1.6 Лечение геморроидальных кровотечений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Несмотря на распространенность хронического геморроя среди коморбидных пациентов, унифицированных рекомендаций по тактике ведения и хирургическому лечению, основанных на достоверной доказательной базе, на сегодняшний день нет ни в одной стране. Анализируя данные литературы, находятся лишь отдельные упоминания в статьях и клинических рекомендациях. Поэтому при лечении геморроя у пациента с сердечно-сосудистой патологией необходимо учитывать все аспекты и риски возможных осложнений – как со стороны хирургического гемостаза, так и со стороны фона кардиоваскулярной патологии. В случае, когда пациент вынужден получать постоянную антитромбоцитарную или антитромботическую терапию, вопрос лечения геморроидальных кровотечений становится особенно актуальным, начиная с

выбора метода хирургического лечения [63] и заканчивая сроками отмены постоянной терапии в периоперационном периоде. Что в свою очередь повышает послеоперационные риски в виде возможных геморрагических или тромботических осложнений.

При лигировании внутренних геморроидальных узлов кровотечения в послеоперационном периоде встречаются в 2,5-6% случаев [22]. Поэтому вопрос возможности использования малоинвазивных методов при лечении пациентов, получающих антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, освещенный в рекомендациях Американского общества колоректальных хирургов, остается открытым [126]. В 2008 году R. Scott Nelson et al. представили результаты 13-летнего наблюдения за 364 пациентами, получающими антитромботическую терапию (аспирин, клопидогрел, кумадин), которым проводилось лигирование латексными кольцами (из 605 пациентов) [118]. В результате ректальные кровотечения после проведения лигирования наблюдались у 3,7% пациентов, 0,9% из которых потребовали экстренной специализированной помощи и госпитализации в стационар. В 2013 году опубликованы результаты исследования Т. Yano et al., оценивающего эффективность склеротерапии у пациентов, получающих антитромботическую терапию (аспирин, клопидогрел, тиклопидин, варфарин) [104]. В период двухлетнего наблюдения (2007-2009 гг.) пролечены 37 пациентов с геморроем I-IV стадией и геморроидальными кровотечениями (от «помарок» крови до интенсивных кровотечений). В сравнении с контрольной группой (отсутствие антитромботической терапии) эффективность склеротерапии составила 80%, кровотечения в послеоперационном периоде наблюдались всего у 5,4% пациентов. Стоит отметить, что оба автора отмечают повышенную кровоточивость тканей среди пациентов с терапией клопидогрелем. Но ввиду отсутствия рандомизированных исследований проблема эффективности и безопасности применения малоинвазивных методов лечения геморроидальных кровотечений у пациентов, получающих антитромботическую терапию, остается дискуссионной.

В связи с отсутствием рандомизированных исследований по хирургической коррекции геморроидальных кровотечений у пациентов, длительно получающих антикоагулянтную или дезагрегантную терапию, по-прежнему остаются нерешенные вопросы относительно тактики лечения, выбора оперативного вмешательства и возможности отмены антикоагулянтов без риска фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В рекомендациях Итальянского общества колоректальных хирургов есть указания о лечении пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией [131]. В данном случае с целью снижения риска геморрагических осложнений в послеоперационном периоде рекомендовано выполнение геморроидэктомии с использованием ультразвукового скальпеля Ligasure [78]. Также описано применение «мост-терапии» и переход на низкомолекулярные гепарины у пациентов, принимающих варфарин. Тем не менее, без внимания осталась большая группа пациентов с геморроидальными кровотечениями, получающими дезагреганты или новые оральные антикоагулянты.

В 2016 году в США опубликованы результаты шестилетнего исследования S.Atallah et al. в статье «Transanal hemorrhoidal dearterialization: a safe procedure for the anticoagulated patient?», описывающей положительный результат применения технологии доплер-контролируемое дезартеризации геморроидальных узлов (Transanal hemorrhoidal dearterialization, THD) у пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией [138]. В течение 53 месяцев оценивалась возможность применения метода трансанальной доплер-контролируемой дезартеризации геморроидальных узлов у пациентов, получающих постоянную терапию новыми оральными антикоагулянтами в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Данный метод выбран по причинам быстрого восстановления, наименее болезненного раннего послеоперационного периода и радикального эффекта, действующего на патогенетические основы геморроидальной болезни. Но главное, доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов использовалась в группе пациентов без отмены антикоагулянтной терапии (и

при условии адекватных показателей коагуляционного скрининга). Таким образом, авторы заявляют, что метод имеет шансы на широкое применение среди пациентов с сердечной патологией на фоне продолжающегося приема антикоагулянтов. Стоит заметить, что ранее, в 2013 году, группой итальянских врачей (Cavazzoni E. et al.) опубликованы примеры успешного использования метода доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов в ургентной хирургии – у пациентов с массивными геморроидальными кровотечениями, в большинстве случаев на фоне медикаментозной гипокоагуляции, госпитализированных в экстренном порядке [51].

Безусловно, проблема антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и рецидивирующими геморроидальными кровотечениями мало освещена в мировой литературе, как в научных публикациях, так и в клинических рекомендациях. В отечественных научных источниках определенные данные по вышеизложенному вопросу отсутствуют. В этой связи появляется необходимость создания алгоритмов по тактике ведения и лечению пациентов с геморроидальными кровотечениями и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях регулярной антитромбоцитарной и антитромботической терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения вышеуказанных задач в диссертационной работе применялись клинические, эндоскопические и лабораторные методы обследования, а также хирургические вмешательства (доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомия по Миллигану-Моргану), статистический и клинико-экономический анализ.

Проведено обследование 86 пациентов с хроническим комбинированным геморроем 2 – 4 стадии, проходивших лечение в Научно-исследовательском институте хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2018 по 2019 годы.

Критерии включения:

1. возраст 40-80 лет;
2. наличие рецидивирующих геморроидальных кровотечений в анамнезе;
3. регулярная антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия (в связи с наличием сопутствующих заболеваний сердца и сосудов).

Критерии исключения:

1. заболевания сердечно-сосудистой системы, требующие немедленного кардиохирургического вмешательства
2. Злокачественные новообразования толстой кишки в анамнезе
3. Наличие постлучевого проктита, неспецифических воспалительных заболеваний кишечника

2.1 Дизайн исследования

В соответствие с планом и дизайном проекта исследование было разделено на два этапа. В ходе первой части исследования оценены закономерности и зависимости между приемом регулярной дезагрегантной и антикоагулянтной терапией и прогрессированием геморроидальных кровотечений. Второй этап исследования заключался в сравнении эффективности различных хирургических методов лечения геморроя 2 – 4 стадии, осложненного геморроидальными кровотечениями, у пациентов, получающих антикоагулянтную и антиагрегантную терапию с возможностью выполнения оперативного вмешательства без отмены антитромботической терапии.

Все пациенты с хроническим комбинированным геморроем 2 – 4 стадии (N=86) на первом этапе проспективного исследования были разделены на 2 группы – исследуемую (группа 1, n=45) и контрольную (группа 2, n=41).

В 1 группу вошли 45 пациентов, получающих регулярную терапию антиагрегантами или антикоагулянтами в связи с имеющейся сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Далее исследуемая группа была разделена на две подгруппы на основании наличия рецидивирующих геморроидальных кровотечений (группа 1.1, n=24) или их отсутствия (группа 1.0, n=21).

Группа 2 состояла из 41 пациента с геморроем, но без коморбидного фона в виде сердечно-сосудистых заболеваний. Данная контрольная группа также подлежала делению на две подгруппы, аналогично исследуемой, в соответствие с наличием (группа 2.1, n=21) или отсутствием (группа 2.0, n=20) геморроидальных кровотечений.

С целью сравнения хирургических методов лечения геморроидальных кровотечений среди пациентов, получающих регулярную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, выставлены показания для оперативного

вмешательства у 45 больных. Данные пациенты были разделены на две когорты. В исследуемой группе (группа 1, n=23) применялась технология доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией без отмены дезагрегантной и антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде. Пациентам контрольной группы (группа 2, n=22) выполнена геморроидэктомия по Миллигану-Моргану с отменой антитромботической терапии до и после операции.

С помощью методов параметрической, непараметрической и описательной статистики оценены влияние антикоагулянтной и антиагрегантной терапии на интенсивность и рецидивирование геморроидальных кровотечений и возможность применения малоинвазивных хирургических вмешательств без изменения или отмены регулярной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии.

2.2 Анкета для пациентов

С целью определения субъективной взаимосвязи, со стороны пациентов, между приемом антиагрегантной или антикоагулянтной терапии и наличием геморроидальных кровотечений разработана анкета, адаптированная для больного. В анкету вошли следующие вопросы: возраст, название препарата, жалобы, наличие кровоточивости со стороны слизистых, эпизоды выделений крови из прямой кишки, их частота и интенсивность, наличие анемии, обращения к специалисту (проктологу).

Степень значимости анамнестических геморроидальных кровотечений оценивалась по интенсивности кровотечений с учетом бальной шкалы от 0 до 5, где 0 – отсутствие кровотечений, а 5 – обильные геморроидальные кровотечения.

Для анализа частоты данных кровотечений взят временной интервал в последние 6-12 месяцев, с указанием геморрагических эпизодов – ежедневно, еженедельно (1-2 раза), еженедельно (3-4 раза) ежемесячно, однократно.

Также дополнительным вопросом для пациентов, которые получали терапию варфарином, было наличие или отсутствие коагулека, а также возможность и регулярность контроля уровня МНО и коагулограммы в амбулаторных условиях.

Структура и общий вид анкеты для пациентов представлены в приложении А.

2.3 Клинические методы обследования

Перед включением в группу исследования с каждым пациентом проведена беседа, разъяснены цели и задачи данной работы. Всеми пациентами, входящими в исследуемые и контрольные группы, подписано добровольное согласие на медицинское обследование (лабораторные, инструментальные методы обследования), инвазивные вмешательства и, при наличии показаний, хирургическое лечение. После сбора анамнеза и анкетирования, пациентам выполнен физикальный осмотр, ректальное исследование прямой кишки и аноскопия.

2.4 Эндоскопические методы обследования

Большинству пациентов, учитывая возраст, анамнез, жалобы – выполнено эндоскопическое исследование прямой и/или толстой кишки (ректороманоскопия, тотальная видеоколоноскопия). При наличии у пациента заключения колоноскопии в текущем году, решение о необходимости повторного эндоскопического исследования принималось индивидуально в зависимости от жалоб, характера и частоты ректальных кровотечений, планируемого или нет оперативного лечения по поводу хронического комбинированного геморроя.

2.5 Лабораторные методы диагностики

Пациентам исследуемых и контрольных групп определялись следующие лабораторные показатели в клиническом анализе крови и стандартной коагулограмме: гемоглобин, тромбоциты, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО). Данные лабораторные анализы выполнялись на гематологическом анализаторе “Sysmex” (Япония).

2.6 Хирургические методы лечения

Пациенты исследуемой группы с диагнозом хронический комбинированный геморрой 2 – 4 стадии, рецидивирующие геморроидальные кровотечения были оперированы методом доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией с помощью аппарата «Ангиодин-Прокто» научно-производственной фирмы «БИОСС» (Россия).

В асептических условиях операционной пациент фиксировался в положении для литотомии. После проведения комбинированной или общей анестезии и обработки операционного поля, а также релаксации анального канала доплер-датчик аноскопа и анальный канал обрабатывался гелем для ультразвуковых исследований. Далее проводилась диагностическая доплерометрия для оценки расположения дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии. После четкой визуализации и определения систолического шума (звукового сигнала, подтверждающего наличие максимально пика артериального кровотока) на расстоянии 2 – 4 см от зубчатой линии через манипуляционное окно аноскопа производилось прошивание слизистой прямой кишки с захватом подлежащего мышечного слоя нижеампулярного отдела прямой кишки с использованием атравматической иглы длиной 27 мм нитью 2/0 «Викрил» 5/8 круга. С целью устойчивого гемостаза перевязка ветви прямокишечной артерии выполнялась восьмиобразным швом (расстояние между стежками шва 0,5 см), для погружения которого использовалась палочка Виноградова. Далее выполнялась локальная проверка на адекватность лигирования, которая оценивалась по исчезновению шума под доплер-контролем. Следующим этапом аналогично проводилось лигирование всех ветвей верхней прямокишечной артерии, имеющие максимальный доплер-ответ. Обычно среднее количество данных ветвей составляло от 5 до 8-9 в разнообразном положении по условному циферблату.

Для устранения пролапса внутренних геморроидальных узлов выполнялась мукопексия. Первый фиксирующий стежок вышеуказанной нити накладывался на расстоянии 6 см выше зубчатой линии. Затем постепенно открывая манипуляционное окно аноскопа, накладывались следующие 4-6 стежков непрерывного шва в дистальном направлении. Концы непрерывно шва затягивались с помощью палочки Виноградова так, чтобы ткань внутреннего геморроидального узла смещалась максимально проксимально, переходя в свое физиологичное положение. Оценивался контроль гемостаза. При появлении крови из зоны прошивания – производилась остановка кровотечения с помощью прижатия тампоном, смоченным раствором 3% перекиси водорода или наложением гемостатического шва. Мукопексия слизистой оболочки выполнялась в 3-5 точках – в зависимости от степени пролабирования.

После выполненных манипуляций проводилась итоговая контрольная доплерометрия. Контроль гемостаза. Счет материалов и инструментов. В анальный канал устанавливался «Спонгостан».

Пациентам контрольной группы с хроническим комбинированным геморроем 3 – 4 стадии была выполнена классическая геморроидэктомия по Миллигану-Моргану.

В асептических условиях операционной пациент под комбинированной или общей анестезией располагался в положении для литомии. После обработки операционного поля выполнялась аппаратная дивульсия ануса. Поочередно с помощью зажимов Алиса и Люэра захватывались внутренние геморроидальные узлы с электрокоагуляционным выделением сосудистой ножки узла. После пережатия выделенной сосудистой ножки геморроидального узла Московским зажимом проводилось ее прошивание и перевязка. Удалив ткань геморроидального узла, вышеописанный узел фиксировался к слизистой прямой

кишки 1-3 швами. Контроль гемостаза. Таким образом удалялись внутренние геморроидальные узлы на 3, 7 и 11 часах по условному циферблату. В завершение операции в анальный канал устанавливался тампон с мазью левомеколь, внутри которого располагалась газоотводная трубка.

2.7 Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере при помощи пакета программ для статистической обработки данных Statistica for Windows 7.0. Были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих нормальное распределение, а также для частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Все качественные данные в исследовании описаны с помощью частот и процентов. Анализ проведен методом таблиц сопряженности с критерием χ^2 или точного двустороннего критерия Фишера. Для представленного количества данных была проведена проверка на нормальность распределения критерием Манна-Уитни. Для сравнения групп использовался дисперсионный однофакторный анализ ANOVA (в случае нормально распределенных данных) или критерии Манна-Уитни (в случае распределения данных, отличных от нормальных).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

3.1 Клиническая характеристика основной группы пациентов первого этапа исследования

В соответствие с дизайном проспективного исследования, на основании характеристик включения в группы, обследованы 86 пациентов с хроническим комбинированным геморроем 2 – 4 стадии на базе клиник Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В основную группу (исследуемую, группа 1) вошли пациенты кардиохирургических отделений № 1 и № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, кардиологического отделения № 1 Клиники факультетской терапии, терапевтического отделения № 2 Клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ в количестве 45 человек. Все пациенты имели хронический комбинированный геморрой 2 – 4 стадии и однотипный коморбидный фон в виде патологии сердечно-сосудистой системы, обуславливающую необходимость постоянной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. На основании наличия или отсутствия регулярных геморроидальных кровотечений больные данной репрезентативной группы были разделены на две подгруппы (Таблица 1).

Таблица 1 – Количество пациентов основной и контрольной группы

	Исследуемая группа		Контрольная группа	
Подгруппы	1.1	1.0	2.1	2.0
N	24 (53%)	21 (47%)	21 (51%)	20 (49%)
N	45 (52%)		41 (48%)	
Итого	86			

Подгруппа 1.1 (n = 24) – пациенты исследуемой группы с геморроидальными кровотечениями

Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 2,5$ года. Из них с хроническим комбинированным геморроем 2 стадии – 3 пациентов (13%), с 3 стадией – 13 пациентов (54%) и с 4 стадией – 8 пациентов (33%).

Диагнозы гипертоническая болезнь и атеросклеротический кардиосклероз установлены у всех пациентов группы 1.1. Дополнительно среди представленных больных встречались следующие патологии: приобретенный порок сердца (недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана) – 20,8 % (n = 5); перенесенный в анамнезе острый инфаркт миокарда – 16,6 % (n = 4); фибрилляция предсердий – 29,2 % (n = 7); атриовентрикулярная блокада – 4,2 % (n = 1); тромбоэмболия легочной артерии – 8,3 % (n = 2); тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 4,2 % (n = 1). Функциональный класс хронической сердечной недостаточности варьировал от 1 до 2 по NYHA.

В прошлом 20 (83 %) пациентам было выполнено кардиохирургическое вмешательство, из них: аортокоронарное шунтирование (25 %, n = 6),

протезирование аортального клапана (16 %, n = 4), пластика митрального клапана (4 %, n = 1), транскутанная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий (33 %, n = 8), имплантация постоянного электрокардиостимулятора (4 %, n = 1).

Регулярная антиагрегантная терапия (монотерапия, двойная терапия) была назначена у 10 пациентов (42 %), антикоагулянтная терапия (НОАК, антагонисты витамина К) – у 14 (58 %). Препараты и варианты антитромбоцитарной и антитромботической терапии пациентов группы 1.1 представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия среди пациентов исследуемой группы

Название препарата	Группа 1.1	Группа 1.0
Ацетилсалициловая кислота	5	9
Клопидогрел	2	4
АСК+Клопидогрел	3	1
Ривароксабан	4	2
Дабигатран	2	1
Апиксабан	1	-
Варфарин	7	4

В анамнезе у 21 пациента данной подгруппы были эпизоды ректальных кровотечений. Однако на фоне проводимой постоянной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии пациенты группы 1.1 отмечали субъективное увеличение рецидивов геморроидальных кровотечений и их интенсивности (объема). В таблице 3 представлены результаты проведенного анкетирования среди пациентов репрезентативной группы.

Таблица 3 – Бальная оценка интенсивности и частоты геморроидальных кровотечений пациентов исследуемой группы

Баллы	0	1	2	3	4	5
Интенсивность (в процентах)	0	0	5 (20 %)	9 (37,5 %)	7 (30 %)	3 (12,5 %)
Частота (в процентах)	0	5 (20 %)	8 (34 %)	6 (25 %)	3 (13 %)	2 (8 %)

Подгруппа 1.0 (n = 21) – пациенты исследуемой группы без геморроидальных кровотечений

Средний возраст пациентов составил $68,1 \pm 2,3$ года. Среди них с хроническим комбинированным геморроем 2 стадии – 5 пациентов (23 %), с 3 стадией – 12 пациентов (58 %) и с 4 стадией – 4 пациентов (19 %).

Аналогично предыдущей подгруппе, в качестве сопутствующей патологии у пациентов имелись гипертоническая болезнь и атеросклероз коронарных артерий. В данной подгруппе 1.0 распределение заболеваний сердечно-сосудистой системы было следующим: приобретенный порок сердца (комбинированный порок аортального клапана) у 1 пациента (5 %); перенесенный в анамнезе острый инфаркт миокарда – у 2 пациентов (10 %); фибрилляция предсердий – у 6 пациентов (28 %); тромбоэмболия легочной артерии – у пациента 1 (5 %). У всех пациентов представленной подгруппы хроническая сердечная недостаточность не превышала 1 функциональный класс по NYHA.

В анамнезе кардиохирургические вмешательства перенесли 9 пациентов (43 %): аортокоронарное шунтирование (14 %, $n = 3$), протезирование аортального клапана (5 %, $n = 1$), , транскутанная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий (29 %, $n = 5$).

Постоянная терапия антиагрегантами (монотерапия, двойная терапия) была назначена у 14 пациентов (67 %), антикоагулянтная терапия (НОАК, антагонисты витамина К) – у 7 (33 %). Препараты и варианты антитромбоцитарной и антитромботической терапии пациентов группы приведены ранее, в таблице 2.

3.2 Клиническая характеристика пациентов контрольной группы первого этапа исследования

Контрольная группа первого этапа исследования состояла из 41 пациента, которые проходили амбулаторное или стационарное лечение в условиях клинικο-диагностического центра, хирургических отделений № 2, 3 и 4 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ с диагнозом хронический комбинированный геморрой 2 – 4 стадии. Условием включения пациентов в контрольную группу было отсутствие патологии со стороны сердца и сосудов.

Вышеописанные больные также были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия (группа 2.1) или отсутствия (группа 2.0) рецидивов ректальных кровотечений.

*Подгруппа 2.1 (n = 21) – пациенты исследуемой группы с
геморроидальными кровотечениями*

Средний возраст пациентов подгруппы 2.1 составил $60,5 \pm 2,7$ года. В данной выборке пациентов диагнозы хронический комбинированный геморрой 2 стадии поставлен 5 больным (24 %), 3 стадии – 12 (57 %) и 4 стадии – 4 пациентов (19 %). При этом периодические ректальные кровотечения отмечали все пациенты представленной подгруппы на протяжении последних 1,5-3 лет. В таблице 4 представлены результаты анкетирования контрольной группы пациентов. Бальная градация и вопросы анкеты составлены аналогично основной группе исследования.

Таблица 4 – Бальная оценка интенсивности и частоты геморроидальных кровотечений пациентов контрольной группы

Баллы	0	1	2	3	4	5
Интенсивность (в процентах)	0	4 (19 %)	7 (33 %)	4 (19 %)	5 (24 %)	1 (5 %)
Частота (в процентах)	0	7 (33 %)	8 (38 %)	2 (10 %)	3 (14 %)	1 (5 %)

*Подгруппа 2.0 (n = 20) – пациенты исследуемой группы без
геморроидальных кровотечений*

Средний возраст пациентов второй контрольной подгруппы 2.0 составил $67,4 \pm 2,1$ года. В данной выборке пациентов диагнозы хронический комбинированный геморрой 2 стадии поставлен 8 больным (40 %), 3 стадии – 10 (50 %) и 4 стадии – 2 пациентам (10 %).

3.3 Сравнительная характеристика исследуемых и контрольных групп
пациентов, основанная на статистическом анализе

С помощью методов параметрической и непараметрической статистики выполнено сравнение четырех групп пациентов (двух исследуемых и двух контрольных). Для вышеуказанного количества данных была проведена проверка на нормальность распределения критерием Манна-Уитни. Для сравнения среди групп показателей лабораторных методов обследования (клинический анализ крови: уровень гемоглобина и тромбоцитов) использовался дисперсионный однофакторный анализ ANOVA (в случае нормально распределенных данных).

1. *Уровень гемоглобина*

В исследуемой группе уровень гемоглобина варьировал от 115,61 до 127,36 г/л со средним показателем 121,48 г/л (ошибка среднего $m = 2,88$; ДИ = 95%). Тогда как в контрольной группе среднее значение уровня гемоглобина составило 127,04 г/л (ошибка среднего $m = 3,61$; ДИ = 95%) при вариантах значений показателя от 119,62 до 134,45 г/л (Рисунок 1).

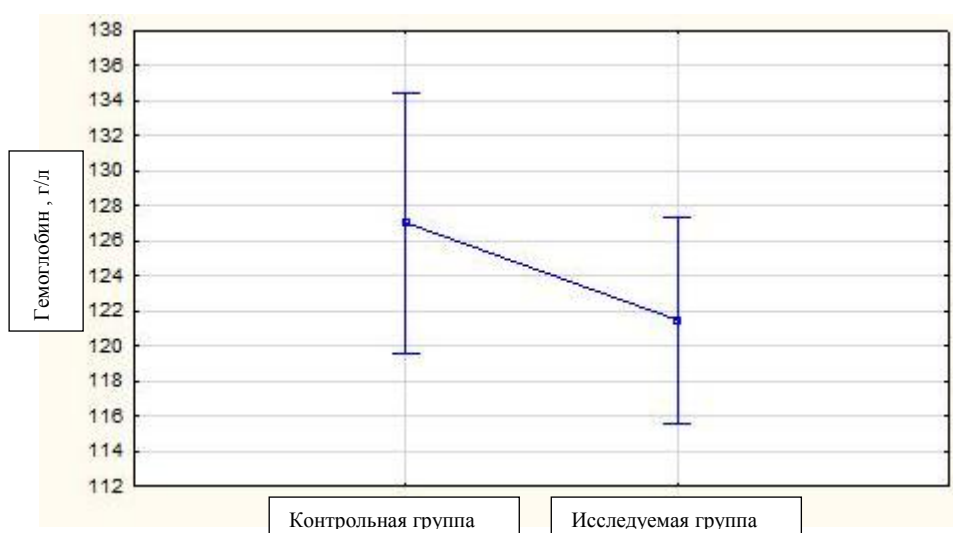


Рисунок 1 – Уровень гемоглобина пациентов в исследуемой и контрольной группах

2. Количество тромбоцитов

На рисунке 2 представлены распределения уровня тромбоцитов в репрезентативных группах пациентов. В исследуемой группе среднее уровень тромбоцитов зафиксирован в пределах от 234,48 до 323,58 * 10⁹/л, при этом среднее значение составило 279,03 * 10⁹/л (ошибка среднего $m = 21,87$; ДИ = 95%). В контрольной группе данный уровень тромбоцитов был выше в виде распределения от 317,29 до 415,86 * 10⁹/л со средним показателем в количестве 366,58 * 10⁹/л (ошибка среднего $m = 23,93$; ДИ = 95 %).

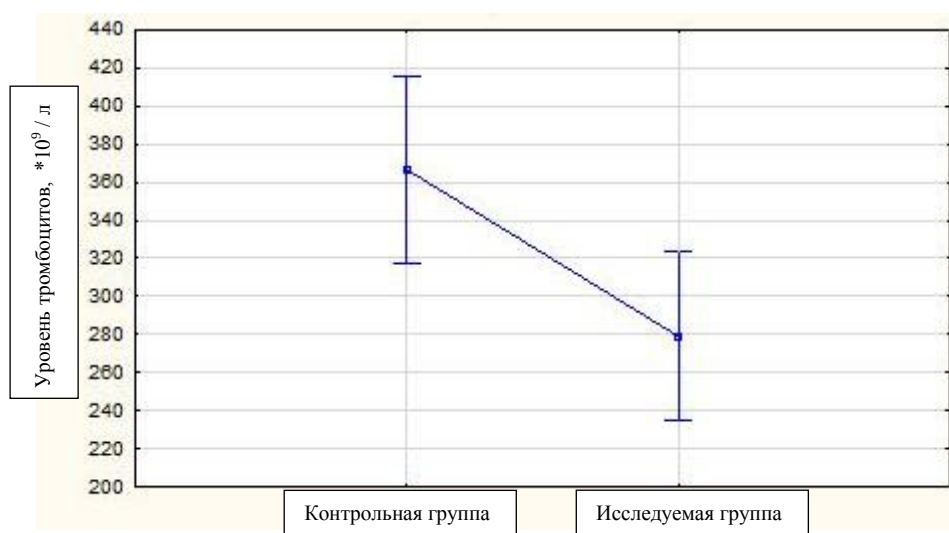


Рисунок 2 – Уровень тромбоцитов у пациентов исследуемой и контрольной групп

3. Влияние приема препарата на показатели коагулограммы

С целью оценки влияния дезагрегантной или антикоагулянтной терапии на показатели коагулограммы среди пациентов с геморроем исследуемая группа пациентов изначально была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия (группа 1.1) или отсутствия (группа 1.0) геморроидальных кровотечений.

Закономерно влияние варфарина на МНО. Однако интенсивные геморроидальные кровотечения (4 – 5 баллов по вышеуказанной шкале) отмечались у 46 % пациентов, получающих терапию варфарином более одного года и имеющих целевые значения МНО. При этом в группе 1.1 медианное значение МНО составило 1,24 (1,04; 1,40), тогда как в группе 1.0 – 1,61 (1,16; 2,80) (Рисунок 3).

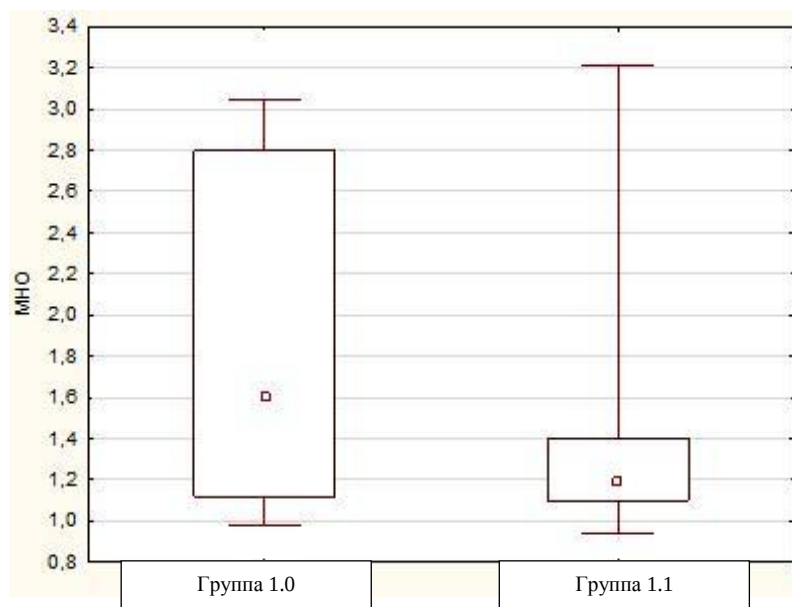


Рисунок 3 – Значение МНО среди пациентов исследуемой и контрольной групп

На рисунке 4 показано сравнительное распределение медианного значения АПТВ, которое составило 38,40 (30,90; 44,40) сек, тогда как в контрольной группе – 54,90 (38,10; 62,70) сек.

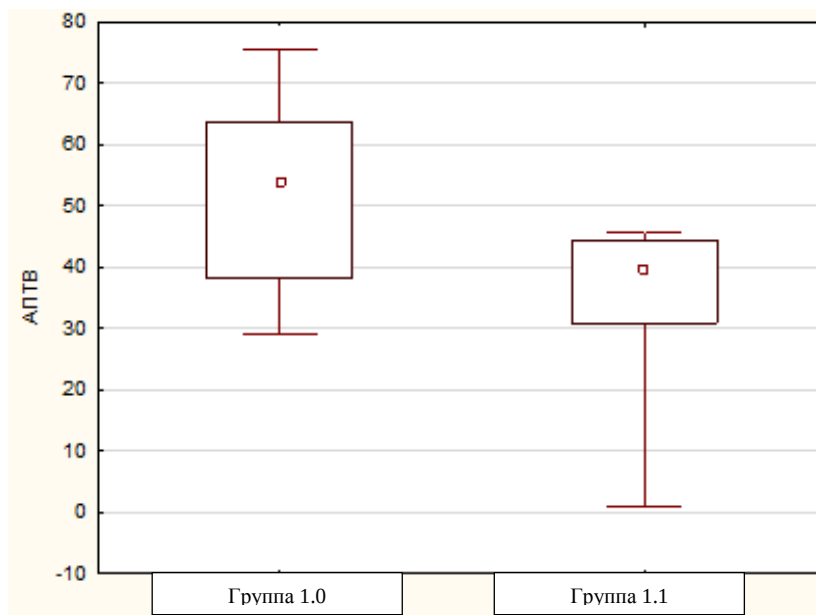


Рисунок 4 – Значение АПТВ у пациентов исследуемой и контрольной групп

Медианное значение ПТИ группе 1.1 составило 85,54 (67,07; 94,49) %, а в группе 1.0 – 89,45 (36,50; 92,40) (Рисунок 5).

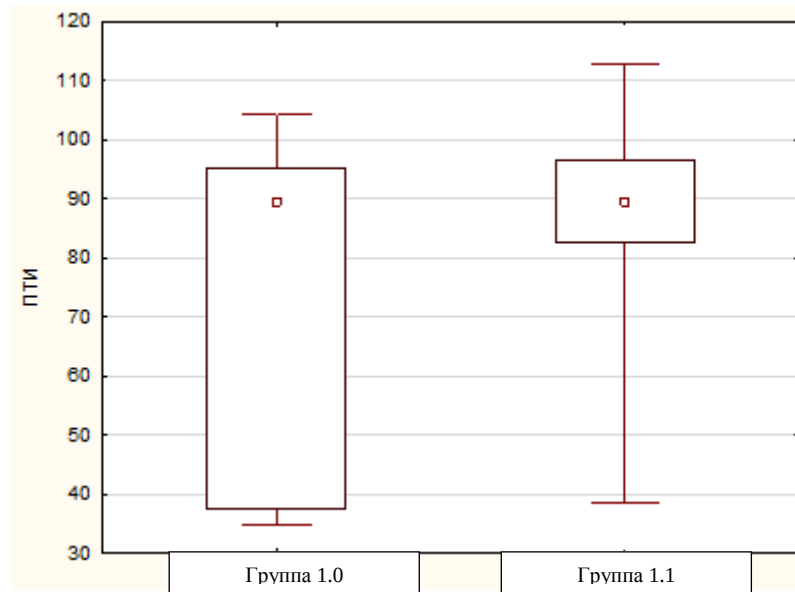


Рисунок 5 – Значение ПТИ у пациентов исследуемой и контрольной групп

На рисунке 6 изображены различия в медианных значения ПВ в группах 1.1 и 1.0 соответственно: 13,90 (12,60; 16,40) и 16,95 (14,40; 26,60).

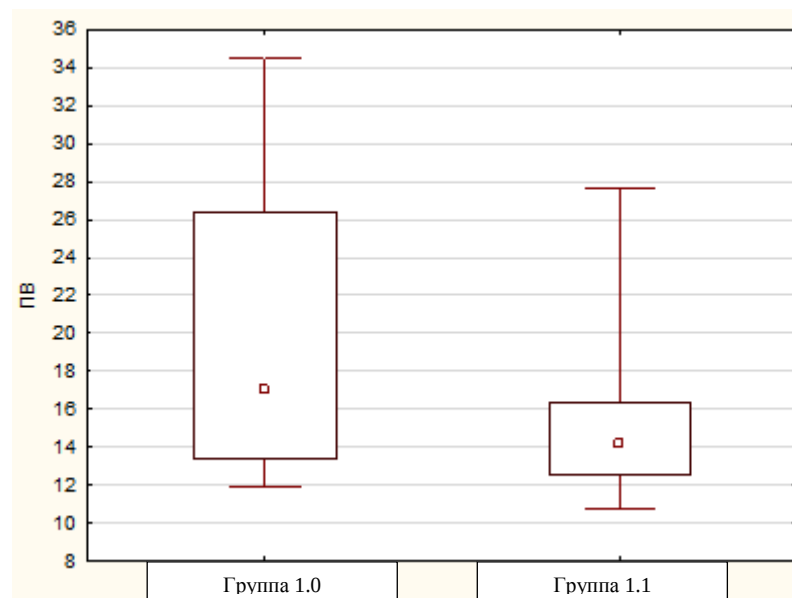


Рисунок 6 – Значение ПВ у пациентов исследуемой и контрольной групп

При расчетах влияния антитромботической терапии на такие показатели коагулограммы, как АПТВ, ПТИ, ПВ, статистически значимых различий не обнаружено в сравниваемых когортах (1.0 и 1.1) исследуемой группы – как при наличии у пациентов регулярных геморроидальных кровотечений, так и в случае единичных геморрагических проявлений или их отсутствия.

4. Гипотеза о зависимости частоты геморроидальных кровотечений на фоне приема антитромботических препаратов

С помощью критерия Манна-Уитни была оценена зависимость между приемом антитромботических препаратов и частотой эпизодов геморроидальных кровотечений у пациентов в исследуемой группе в сравнении с пациентами, имеющими геморроидальные кровотечения, контрольной группы. В исследуемой группе медианное значение частоты кровотечений составило 2,0 (1,0; 3,0), а в контрольной группе – 1,5 (1,0; 2,0). На основании статистического анализа достоверно значимых различий в частоте геморроидальных кровотечений не обнаружено. Обе группы были практически однородны по частоте ректальных кровотечений ($p = 0,95$): 54,55 % в исследуемой группе и 53,85 % в контрольной группе пациентов. Однако в исследуемой группе пациентов случаев кровоточивости слизистых было значимо больше (1 случай и 16 случаев соответственно) – 48,48 % и 3,85 % соответственно, при $p = 0,0013$.

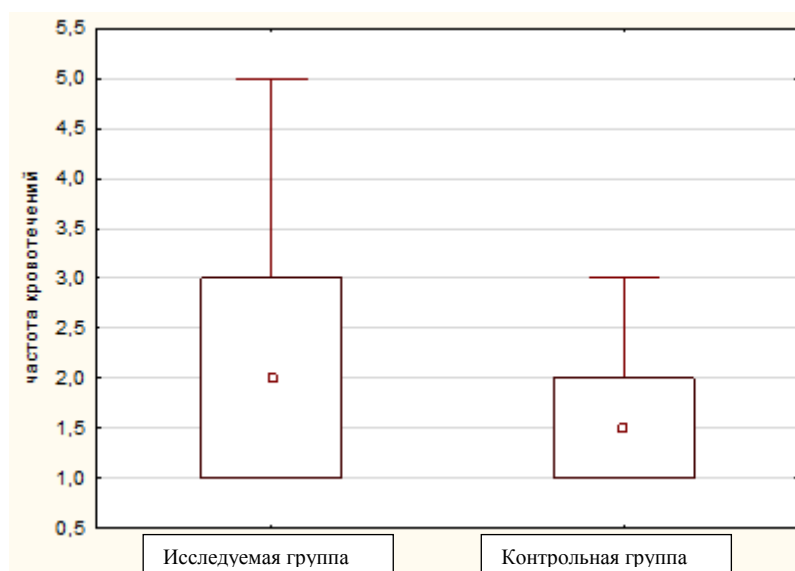


Рисунок 7 – Частота геморроидальных кровотечений среди пациентов исследуемой и контрольной групп

5. *Гипотеза о зависимости объема геморроидальных кровотечений на фоне приема антитромботических препаратов*

Аналогичным методом, используя критерий Манна-Уитни, проанализировано влияние антитромботической терапии на объем (или интенсивность) регулярных геморроидальных кровотечений. В исследуемой группе медианное значение объема кровотечений составило 3,0 (2,0; 4,0), тогда как в контрольной группе – 2,0 (2,0; 4,0). Статистически достоверно, что объем геморроидальных кровотечений среди пациентов исследуемой группы, получающих терапию антиагрегантами и антикоагулянтами, был значимо выше по сравнению с группой контроля.

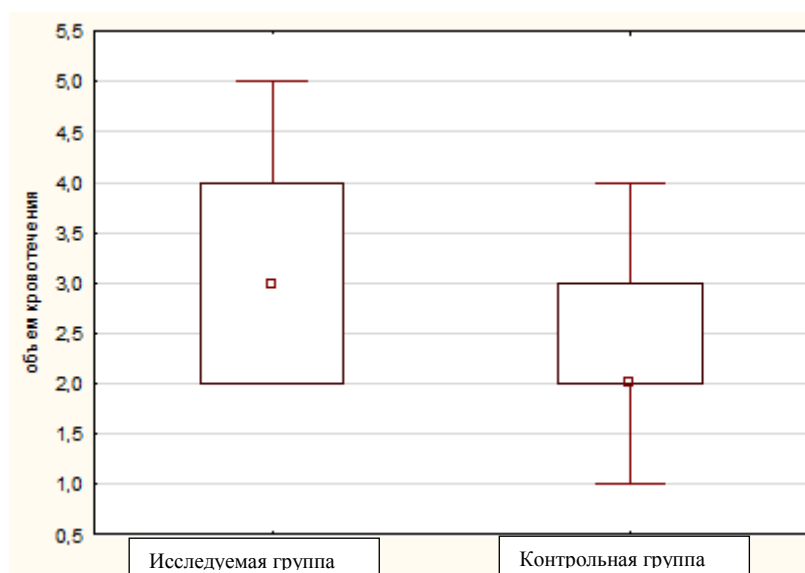


Рисунок 8 – Интенсивность геморроидальных кровотечений среди пациентов исследуемой и контрольной групп

3.4 Второй этап исследования – хирургическое лечение геморроидальных кровотечений у пациентов с медикаментозной гипокоагуляцией

Второй этап проспективного исследования проводился в период с июня 2018 года по март 2019 года на базе НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

В соответствие с параметрами включения во вторую часть исследования вошли пациенты ($n = 45$), получающие антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) и/или антикоагулянтную (антагонисты витамина К, НОАК) терапию по причине наличия сердечно-сосудистой патологии и риска венозных тромбозомболических осложнений.

В данной группе 41 пациент отмечали рецидивирующие геморроидальные кровотечения во время и после дефекации, объем которых варьировал от малых до средних. У четверых пациентов геморроидальные кровотечения имели регулярный и массивный характер, в том числе эпизоды спонтанных ректальных кровотечений, не связанных с дефекацией. Средний возраст пациентов был $64,3 \pm 2,4$ года. Объем регулярной кровопотери оценивался в соответствие с субъективными данными (анкетирование пациентов) и объективным показателем – уровнем гемоглобина. Средний уровень гемоглобина составил $115,9 \pm 3,3$ г/л. Все пациенты были обследованы (выполнялись аноскопия, ректороманоскопия и колоноскопия) с целью исключения других источников ректальных кровотечений и верификации их как геморроидальных. Несмотря на наличие медикаментозной гипокоагуляции, стандартные показатели коагулограммы находились в пределах нормальных значений у абсолютного большинства пациентов.

Кардиоваскулярная патология у пациентов была представлена: ишемической болезнью сердца, приобретенными пороками сердца, аритмией (фибрилляция предсердий) и нарушением проводимости (синдром слабости синусового узла), илиофemorальным флеботромбозом и тромбозом легочной артерии в анамнезе. В соответствие с дизайном исследования описанная группа пациентов разделена на две когорты – исследуемую ($n = 23$) и контрольную ($n = 22$). На основании статистического анализа подтверждена однородность групп по полу, возрасту, основному заболеванию и сопутствующей патологии.

3.5 Клиническая характеристика исследуемой группы второго этапа исследования

В группе 1 (исследуемой): аортокоронарное шунтирование перенесли 9 пациентов (39 %), протезирование аортального клапана – 4 (17 %) и митрального клапана – 1 (5 %), перкутанную баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий – 6 пациентов (26 %), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий имела у 3 пациентов (13 %). Стадия хронического комбинированного геморроя у пациентов различалась в зависимости от пола (Таблица 5).

Таблица 5 – Стадии хронического комбинированного геморроя у пациентов исследуемой и контрольной группы

Стадия геморроя	Группа 1 (исследуемая) n=23		Группа 2 (контрольная) n=22	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1 стадия	0	0	0	0
2 стадия	2	1	0	0
3 стадия	8	5	5	4
4 стадия	3	4	8	6

Постоянная терапия в данной группе пациентов состояла из непрямых антикоагулянтов (варфарин) у 6 (26 %) человек, новых оральных антикоагулянтов (НОАК) в виде ривароксабана у 2 (9 %) пациентов и дабигатрана у 2 (9 %) пациентов, дезагреганты (ацетилсалициловая кислота) получали 13 (56 %) человек, 4 (17 %) из которых – двойную дезагрегантную терапию. Учитывая

рецидивирующий характер геморроидальных кровотечений и высокий риск тромботических осложнений, в описанной исследуемой группе выставлены показания для выполнения доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (в зависимости от стадии геморроя и риска кровотечения). Длительность операции составляла от 30 до 70 минут, в среднем 45 минут. Анестезиологическое пособие – внутривенная седация в комплексе с местной анестезией, спинальная анестезия и эндотрахеальный наркоз. Терапия антиагрегантами и НОАК не прерывалась, включая день операции, и возобновлялась через 6 – 12 часов после оперативного вмешательства. Пациенты, ранее получавшие варфарин, за 5 – 7 дней были переведены на терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) в профилактической дозе, рассчитанной в соответствии с массой тела. Уровень МНО у пациентов был снижен до 1,8 – 2,3 (при обычных целевых значениях МНО= 2-3 у двоих пациентов и МНО= 2,5 – 3,5 у четырех пациентов). При этом инъекции НМГ не прерывались, включая день хирургического вмешательства. На 2 – 3 сутки после операции возобновлялся прием варфарина с использованием «мост-терапии» с использованием НМГ.

3.6 Клиническая характеристика контрольной группы второго этапа исследования

Группа 2 (контрольная) состояла из пациентов после аортокоронарного шунтирования – 8 человек (35 %), протезирования аортального клапана – 3 (16 %), перкутанной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий – 7 пациентов (31 %), фибрилляция предсердий – 4 (18 %). Различия по стадиям хронического комбинированного геморроя у пациентов контрольной группы

приведены в таблице (см. табл. 6). Терапию варфарином получали 5 пациентов, НОАК – 8 пациентов, дезагрегантами – 9, включая 3 пациентов с двойной дезагрегантной терапией. Учитывая длительный анамнез и стадию геморроидальной болезни, выраженность клинических проявлений и высокий риск кровотечения, пациентам контрольной группы выполнялась геморроидэктомия по Миллигану-Моргану. Продолжительность операции составляла от 60 до 105 минут, в среднем 75 минут. Анестезиологическое пособие – спинальная анестезия и эндотрахеальный наркоз. В отличие от исследуемой группы, в контрольной выборке пациентов, в связи с объемом хирургического вмешательства, всем пациентам была отменена антиагрегантная и анти тромботическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по периоперационному ведению пациентов Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации аритмологов, Общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов [Рекомендации ESC по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, 2014; The 2018 EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation; Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline 2016]. Дезагрегантная монотерапия у пациентов отменена за 5 – 7 дней до планируемой операции, двойная дезагрегантная терапия требовала более длительный перерыв – 10 дней. Пациенты, получающие НОАК, были переведены на НМГ, инъекции которого отменялись за 12 – 24 часа до хирургического вмешательства в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты, получающие варфарин (в случае наличия механического аортального клапана и фибрилляции предсердий с отягощенным анамнезом в виде тромбоэмболических осложнений), были переведены на НМГ в профилактической дозе, последняя инъекция которых выполнялась за 24 – 48 часов до операции. На протяжении 5 – 7 дней после операции профилактика тромботических осложнений сохранялась путем введения

НМГ, после чего с применением принципов «мост-терапии» пациенты переводились на варфарин.

3.7 Статистический анализ результатов хирургического вмешательства

Методом статистического анализа подтверждены нормальность распределения вышеописанных групп пациентов. С помощью описательной статистики и критерия Манна-Уитни оценены следующие показатели: интраоперационная кровопотеря, послеоперационный период и наличие осложнений, степень выраженности болевого синдрома, количество койко-дней, рецидивы геморроидальных кровотечений после операции, уровень гемоглобина после восстановительного периода.

Обе группы пациентов были однородны по возрасту, клинической картине заболевания и кардиологическому анамнезу.

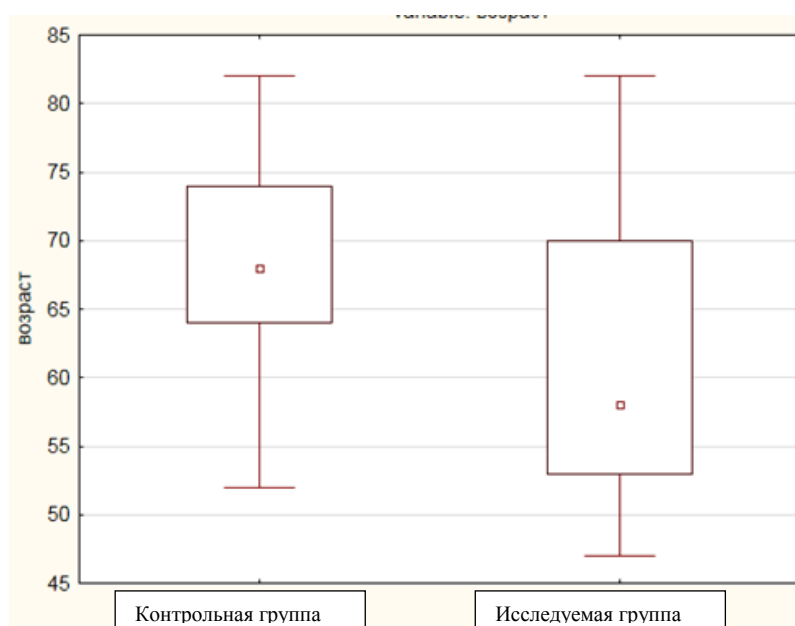


Рисунок 9 – Возраст пациентов исследуемой и контрольной групп

Медиана интраоперационной кровопотери в исследуемой группе составила $M = 30,8 \pm 12,6$ (от 10 до 80 мл). Тогда как в контрольной группе данный показатель был достоверно выше $M = 140,4 \pm 16,6$ (от 60 до 250 мл) при $p = 0,0002$.

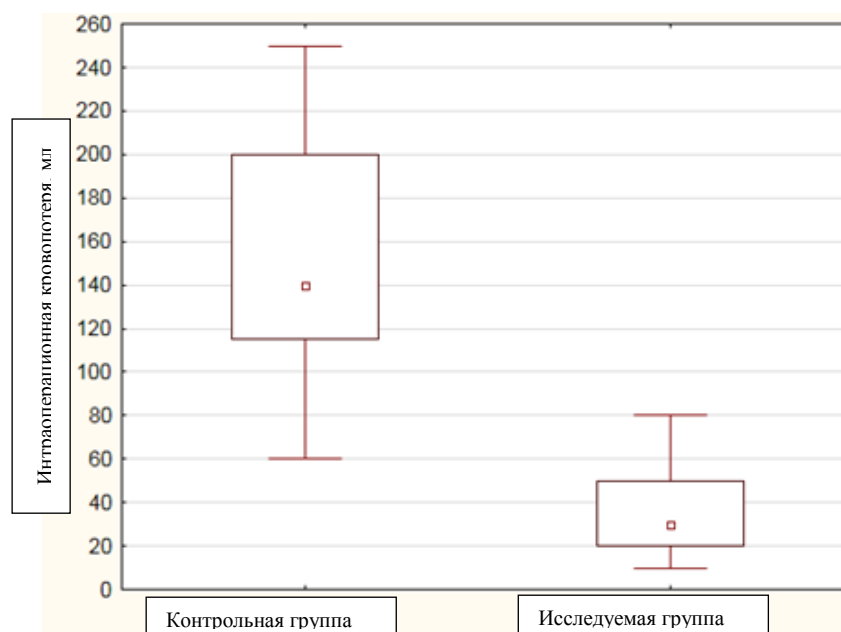


Рисунок 10 – Объем интраоперационной кровопотери среди пациентов в исследуемой и контрольной группах

Болевой синдром в исследуемой группе пациентов в среднем составлял $M = 2,0$ (от 1 до 3 баллов) при $p < 0,0001$, в отличие от контрольной группы, где данный показатель был равен $M = 5,0$ (от 3 до 5 баллов).

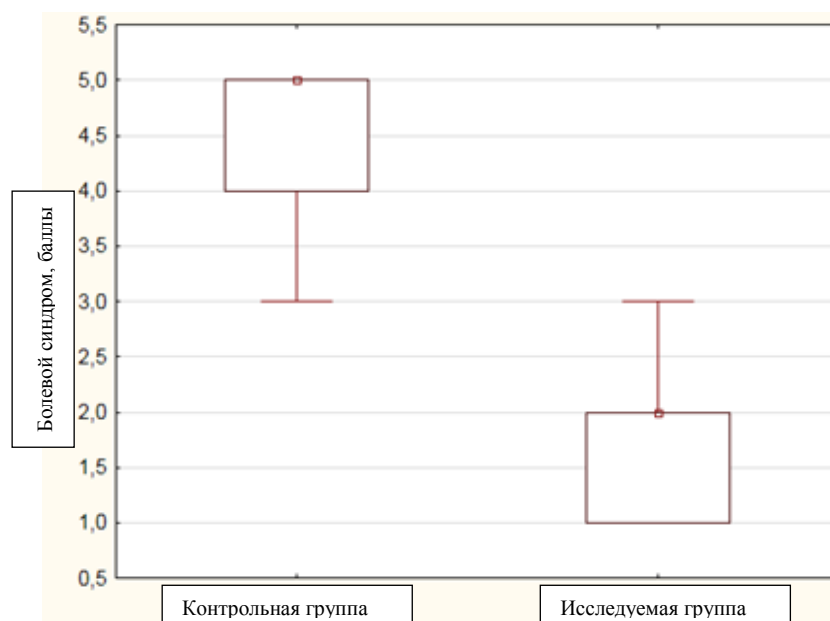


Рисунок 11. Послеоперационный болевой синдром у пациентов исследуемой и контрольной групп

Среднее количество койко-дней в исследуемой группе составляло от 3 до 12 дней, где $M = 6,0$ при $p = 0,0007$. В группе контроля число койко-дней было вдвое выше от 8 до 19 дней при $M = 14,0$.

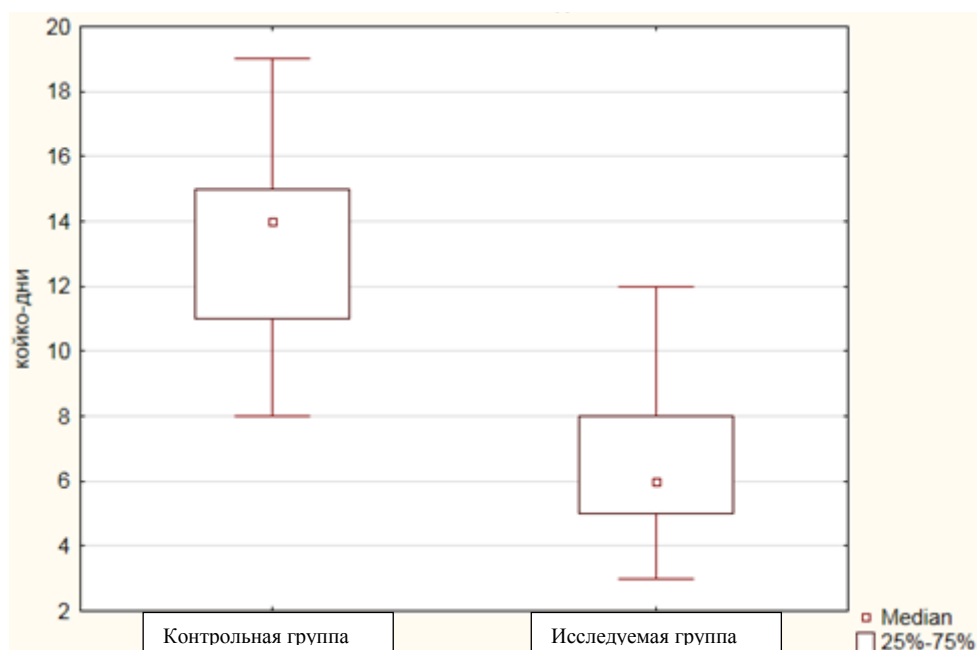


Рисунок 12 – Количество койко-дней стационарного лечения пациентов исследуемой и контрольной групп

Послеоперационный период у большинства больных протекал гладко. В основной группе зафиксирован 1 случай осложнения в виде небольшого кровотечения из слизистой нижеампулярного отдела прямой кишки в зоне прошивания ветви верхней прямокишечной артерии на 6 сутки после операции, потребовавший ревизии прямой кишки, наложения единичного гемостатического шва и тампонирования гемостатической губкой. Дополнительного хирургического лечения не требовалось. В контрольной группе отмечено 2 случая осложнений: послеоперационное кровотечение на 3 сутки после операции у одного пациента и тенденция к формированию стриктуры анального канала у второго пациента. Первому пациенту выполнена ревизия прямой кишки и остановка кровотечения, источником которого служила сосудистая ножка геморроидального узла. Второй пациент в отдаленном периоде после курса консервативной терапии и физиотерапевтического лечения отмечал значимую положительную динамику.

Амбулаторная реабилитация пациентов исследуемой группы составляла 5 – 7 дней, тогда как в контрольной группе полное восстановление пациенты отмечали через 12 – 21 день после выписки из стационара. Значимое улучшение качества жизни в виде отсутствия ректальных кровотечений, болей и дискомфорта в перианальной области пациенты группы I описывали на 5-8 сутки после операции в сравнении с 14 – 21 днями амбулаторного лечения больных из группы контроля.

Геморроидальные кровотечения как фактор и причина вторичной постгеморрагической анемии были устранены при помощи оперативного пособия в обеих когортах пациентов. Однако средний уровень послеоперационного гемоглобина, который оценивался на 35 - 50 сутки после операции, в исследуемой группе $M = 130,4 \pm 7,2$ г/л превышал данный показатель в контрольной группе $M = 125,2 \pm 5,6$ г/л.

За время дальнейшего амбулаторного наблюдения отдаленных послеоперационных осложнений у пациентов не отмечено.

Глава 4. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Для сравнения экономической эффективности использования метода доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов у пациентов с сохранением регулярного приема антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов и классической геморроидэктомии с периодом отмены антитромбоцитарной и антитромботической терапии были использованы методы клинико-экономического анализа. Сравнительный дизайн основан на модели второго этапа проспективного исследования. Также был проведен анализ стоимости и результата лечения каждого из перечисленных методов хирургического лечения геморроидальных кровотечений.

Клинико-экономический анализ включают следующие основные методы:

- затраты-эффективность/результативность (cost-effectiveness analysis);
- минимизация затрат (cost-minimization analysis);
- затраты-полезность (cost-utility analysis);
- затраты-выгода (cost-benefit analysis).

В соответствии с положениями отраслевого стандарта «Система стандартизации здравоохранения Российской Федерации. Общие положения. 91500.14.0001-2002» для сравнения вышеописанных методов хирургического лечения геморроидальной болезни у коморбидных пациентов был использован метод «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis). Данный метод состоит из следующих этапов: анализ двух разных способов лечения одного заболевания, определение средних или максимальных затрат на лечение одного пациента, расчет коэффициента эффективности затрат по обоим вариантам лечения, сравнение коэффициентов эффективности затрат для каждого варианта

лечения. Результаты данного метода клинико-экономического анализа для представленных вариантов лечения рассчитывались по формуле:

$$CER = DC + IC/Ef,$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты-эффективность» на одного пролеченного пациента (%);

DC (direct cost) – прямые затраты;

IC (indirect cost) – косвенные затраты;

Ef (effectiveness of treatment) – эффективность лечения (процент положительных результатов лечения, %).

С целью сравнения различных методов лечения коморбидных пациентов с геморроидальными кровотечениями на фоне медикаментозной гипокоагуляции произведен анализ приращения эффективности затрат (сравнение затрат и результатов одного метода в сравнении с другим), рассчитанный по формуле:

$$CERincr = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где CERincr – показатель приращения эффективности затрат, т.е. стоимость достижения каждой дополнительной единицы эффективности;

DC₁ – прямые затраты при использовании первой технологии;

IC₁ – косвенные затраты при использовании первой технологии;

DC₂ – прямые затраты при использовании второй технологии;

IC₂ – косвенные затраты при использовании второй технологии;

Ef₁ – показатель эффективности лечения первой технологии;

Ef₂ – показатель эффективности лечения второй технологии;

первая технология (1) – доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов без отмены антиагрегантной и антикоагулянтной терапии;

вторая технология (2) – геморроидэктомия по Миллигану-Моргану с отменой антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

В стоимость прямых затрат вошла себестоимость каждого хирургического метода (Таблица 6), которая также включала износ оборудования, используемые медикаменты, расходные материалы, заработную плату.

Таблица 6 – Себестоимость сравниваемых методов лечения

Наименование	Допплер- контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов	Геморроидэктомия
Заработная плата, руб.	256,10	798,72
ЕСН 30,2 % руб.	77,34	241,21
ФОТ, руб.	333,44	1039,93
Износ оборудования, руб.	207,88	619,00
Медикаменты, руб.	786,54	967,17
Реагенты, руб.	0,00	0,00
Расходные материалы, руб.	5565,25	7453,36
Накладные расходы, руб.	151,27	605,09
Итого себестоимость услуги, руб.	7377,82	11724,48

Косвенные затраты основаны на расчете стоимости одного койко-дня в стационаре с учетом среднего количества койко-дней для пациентов, пролеченных по каждому из сравниваемых методов оперативного вмешательства (Таблица 7).

Таблица 7 – Себестоимость лечения в условиях лечебно-оздоровительного режима при расчете на один койко-день

Наименование	Допплер- контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов	Геморроидэктомия
Заработная плата, руб.	256,10	798,72
ЕСН 30,2 % руб.	77,34	241,21
ФОТ, руб.	333,44	1039,93
Износ оборудования, руб.	207,88	619,00
Медикаменты, руб.	786,54	967,17
Реагенты, руб.	0,00	0,00
Расходные материалы, руб.	5565,25	7453,36
Накладные расходы, руб.	151,27	605,09
Стоимость 1 койко-дня, руб.	1270,0	1270,0
Итого себестоимость услуги, руб.	8647,82	12994,48

Следует заметить, что данный показатель не может отражать полные затраты на лечение для каждого пациента из репрезентативной группы, учитывая особенности медикаментозной терапии и коморбидного фона. Для более усредненного и базисного расчета принято решение включить в косвенные затраты стандартные манипуляции медицинским персоналом, износ

оборудования, расходные материалы. В связи с чем данный показатель для обоих методов лечения стал одинаковым. Однако при расчете косвенных затрат с учетом среднего количества койко-дней, проведенных пациентами на стационарном лечении до и после операции, имелись существенные различия. Также не учитывались затраты на анестезиологическое пособие, поскольку вид анестезии зависит от коморбидного фона пациентов обеих групп. В связи с чем условная стоимость анестезии для обоих видов оперативных пособий была принята равной 1.

Расчеты произведены с помощью программы Microsoft Excel 2010. Таким образом, по результатам вычислений, средняя стоимость лечения одного пациента с использованием метода доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов составила 19005,99 рублей, тогда как при выполнении геморроидэктомии по Миллигану-Моргану – 38594,95 рублей.

Результаты сравнения представленных хирургических вмешательств по методу «затраты-эффективность» представлены в таблице 8 с учетом коэффициента приращения.

Таблица 8 – Клинико-экономическая эффективность сравниваемых методов лечения

Показатель	Допплер- контролируемая дезартеризация геморроидальных узлов	Геморроидэктомия
Стоимость лечения, руб.	19005,99	38594,95
Ef, %	96	91
CER	197,97	424,12
CERincr	11287	

На основании полученных данных клинико-экономическая эффективность метода доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов выше геморроидэктомии по Миллигану-Моргану на 92%. При этом денежные затраты на лечение пациентов малоинвазивным хирургическим методом без отмены антиагрегантной и антикоагулянтной терапии оказались в два раза (1,9) меньше в сравнении с классическим методом применения геморроидэктомии с периодом отмены регулярной терапии.

Таким образом, следует вывод о возможном применении малоинвазивных хирургических технологий как более выгодного и эффективного метода лечения геморроидальных кровотечений с учетом сохранения регулярной антитромбоцитарной и антитромботической терапии для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидные пациенты встречаются при лечении любой патологии, как на уровне амбулаторного звена, так и в условиях многопрофильных стационаров. Добиться эффективного и радикального лечения одного заболевания невозможно без учета коморбидного фона конкретного больного. Поэтому только комплексный подход и междисциплинарное взаимодействие специалистов могут обеспечить положительный результат терапевтического и хирургического лечения без риска для пациента.

К настоящему времени распространенность сердечно-сосудистой патологии продолжает расти, при этом снижается возрастной порог в данной группе пациентов [17]. Что обуславливает необходимость применения антиагрегантной или антитромботической терапии. В случае одной из самых часто встречающихся болезней колопроктологического профиля – геморроя – антикоагулянтная и дезагрегантная терапия являются основным предрасполагающим фактором геморроидальных кровотечений. Однако риск тромботических осложнений для коморбидных пациентов остается велик наравне с геморрагическими событиями [18, 19].

На основании проведенного проспективного исследования, статистического анализа результатов лечения геморроидальных кровотечений с помощью доплер-контролируемой дезартеризации геморроидальных узлов и геморроидэктомии, а также проведенного клинико-экономического анализа, использование менее инвазивного метода имеет ряд преимуществ в сравнении с классической хирургической техникой геморроидэктомии. В случае доплер-контролируемой дезартеризации геморроидальных узлов меньшая интраоперационная кровопотеря играет немаловажную роль для пациента с отягощенным кардиологическим анамнезом. При этом минимальная

травматизация тканей в нечувствительной зоне нижеампулярного отдела прямой кишки позволяет оперировать в условиях продолжающейся медикаментозной гипокоагуляции, что в свою очередь уменьшает риск возможных тромботических осложнений, и не сопровождается послеоперационным болевым синдромом. Преимуществом доплер-контролируемой дезартеризации геморроидальных узлов являются длительность операции и возможность любого анестезиологического пособия, что особенно важно для пациента, получающего антитромбоцитарную или антитромботическую терапию, с перенесенным кардиохирургическим вмешательством в анамнезе. Выраженный болевой синдром после геморроидэктомии влияет на нормальную сердечную деятельность и может послужить причиной стенокардитического приступа или нарушения ритма. Меньшее количество койко-дней, которые требуется для реабилитации и восстановления прежней антитромботической терапии, в случае доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией делают данный вид операции экономически выгодным в сравнении с геморроидэктомией по Миллигану-Моргану с длительным периодом отмены и возобновления антикоагулянтной терапии, что подтверждается результатами проведенного анализа клинико-экономической эффективности.

Сопоставляя имеющиеся результаты, следует отметить, что оценка показаний для операции и возможность хирургического лечения на фоне медикаментозной гипокоагуляции решается в индивидуальном порядке. Несмотря на различную интенсивность геморроидальных кровотечений на фоне антиагрегантной или антикоагулянтной терапии, показатели коагулограммы в большинстве случаев не дают объективного отражения состояния системы гемостаза. Поэтому, только коллегиально принятые решения и работа в команде, состоящей из хирурга-колопроктолога, кардиохирурга, кардиолога и анестезиолога, способствуют выбору правильного решения для радикального лечения геморроидальных кровотечений у пациентов с патологией сердечно-

сосудистой системы, минимизируя риск тромботических и геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Геморроидальные кровотечения могут возникать при целевых и нормальных значениях коагулограммы (МНО, АПТВ, ПТИ, ПВ).
2. У пациентов с хроническим комбинированным геморроем 2-4 стадии на фоне антитромбоцитарной и антитромботической терапии увеличивается объем, но не регулярность, геморроидальных кровотечений.
3. Наличие регулярных геморроидальных кровотечений снижают качество жизни, а также увеличивают риски сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с кардиоваскулярной патологией на фоне длительной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.
4. Выполнение доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов у пациентов с геморроидальными кровотечениями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений возможно без отмены антитромбоцитарной и антитромботической терапии.
5. Допплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов сопровождается минимальной интраоперационной кровопотерей и является не менее радикальной операцией в сравнении с геморроидэктомией по Миллигану-Моргану.
6. Клинико-экономическая эффективность метода доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов без отмены антиагрегантной и антикоагулянтной терапии выше геморроидэктомии с отменой постоянной терапии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
7. Пациентам с хроническим геморроем или анамнестическими ректальными кровотечениями, подлежащие плановому кардиохирургическому вмешательству, рекомендован предварительный осмотр колопроктологом в качестве комплексной предоперационной подготовки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного проспективного исследования разработана менеджмент-стратегия для коморбидных пациентов с рецидивирующими геморроидальными кровотечениями и регулярной антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Изначально следует разделять данных пациентов на два потока – с планируемым назначением длительной антитромбоцитарной или антитромботической терапии и с уже имеющейся медикаментозной гипокоагуляцией.

1. В случае наличия у пациента геморроидальной болезни или анамнестических выделений крови из прямой кишки, повышенной кровоточивости слизистых оболочек, системных заболеваний соединительной ткани, ангиопатии или коагулопатии – показана консультация колопроктолога с выполнением аноскопии и ректороманоскопии. Вопрос о необходимости и сроках выполнения фиброколоноскопии решается в индивидуальном порядке после вышеописанных диагностических обследований.

2. Заполнение анкеты для характеристики субъективной оценки пациентом собственного состояния и уровня качества жизни.

3. Оценка объективных показателей – возраст, социальное положение, комплаентность, состояние геморроидальных узлов и слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки, риск сердечно-сосудистых осложнений. Постановка диагноза.

4. При диагнозе хронический комбинированный геморрой 2 стадии и практически отсутствии геморроидальных кровотечений (или эпизоды кровотечений реже 1 - 3 раз в год) – рекомендовано амбулаторное наблюдение колопроктологом (1 раз в 3 - 6 месяцев) и проведение курса профилактической

терапии (флеботонические препараты, местная терапия). В случае наличия регулярных геморроидальных кровотечений – показано выполнение доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов без мукопексии.

При диагнозе хронический комбинированный геморрой 3 стадии и наличия эпизодов геморроидальных кровотечений в анамнезе – показано выполнение доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией. В случае планируемой терапии антиагрегантами и антикоагулянтами – следует рассмотреть возможность доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (перед кардиохирургическим вмешательством или назначением постоянной терапии). При отсутствии ректальных кровотечений – возможно использование консервативной терапии и динамического наблюдения в первые два года применения регулярной антитромботической терапии. При появлении рецидивирующих геморроидальных кровотечений – рассмотреть вопрос минимально инвазивного хирургического лечения на фоне продолжающейся медикаментозной гипокоагуляции.

При диагнозе хронический комбинированный геморрой 4 стадии следует учитывать качество жизни пациента и частоту геморроидальных кровотечений, общий коморбидный фон, класс хронической сердечной недостаточности и необходимость кардиохирургического вмешательства. При отсутствии регулярных кровотечений, учитывая стадию геморроя и необходимость длительной антитромботической терапии – рекомендована геморроидэктомия перед планируемым назначением постоянной терапии. В случае наличия редких геморроидальных кровотечений (1 - 3 раза в последние 6 - 12 месяцев) – возможно выполнение доплер-контролируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией. При имеющихся рецидивирующих и обильных геморроидальных кровотечениях, а также анемии – следует использовать доплер-контролируемую дезартеризацию внутренних

геморроидальных узлов, но без мукопексии с целью минимальной травматизации тканей и более быстрого восстановительного периода

5. Следует заметить, что все вопросы тактики ведения коморбидных пациентов следует решать индивидуально и коллегиально. Только работая в команде, состоящей из хирурга, колопроктолога, сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, анестезиолога, врача лабораторной диагностики, возможно оценить все имеющиеся риски и потенциальные осложнения для каждого отдельно взятого пациента. Используя индивидуальный подход к пациенту и компетентное мнение профессионального сообщества, возможно, выбрать единственно правильное решение. Минимизуя риски геморрагических осложнений. Профилактируя тромботические события. И сохраняя качество жизни пациента на высоком уровне.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДДАТ – двойная дезагрегантная терапия

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

THD – transanal hemorrhoidal dearterialization

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Башанкаев Б.Н. Здравый смысл применения диосмина в комбинированном лечении геморроя / Б.Н. Башанкаев, S.D. Wexner, А.В. Архаров // Хирургия. – 2018. – N 2. – С. 83-89.
2. Воробьев, Г.И. Геморрой: руководство для врачей / Г.И. Воробьев, Ю.А. Шелыгин, Л.А. Благодарный. – М.: Литтера, 2010. – 200 с.
3. Генри, М. Колопроктология и тазовое дно / М.М. Генри, М. Свош. – М.: Медицина, 1988. – 460 с.
4. Дацун, И.Г. Строение кавернозных структур прямой кишки человека / И.Г. Дацун // Арх. Анатомии. – 1983. – №5 – С. 41-48.
5. Загрядский, Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. / Е.А. Загрядский. – М.: ИПК «Дом книги», 2014. – 232 с.
6. Захарченко, А.А. Клиническое обоснование приименения эндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении заболеваний прямой кишки: автореф. дис....д-ра мед.наук / А.А. Захарченко. – Красн., 2009. – 55 с.
7. Захарченко, А.А. Нормальная рентгеновская анатомия нижней брыжеечной и верхней ректальной артерий / А.А. Захарченко, Е.В. Галкин, Е.А. Карлова // Проблемы колопроктологии: сб. науч. тр. ГНЦ Колопроктологии МЗ РФ. – 2002. – №18. – С. 80-87.
8. Капуллер, Л.Л. Возрастные изменения кавернозной ткани прямой кишки / Л.Л. Капуллер //Архив патологии. – 1974. – №7. – С. 45-50.
9. Клинические рекомендации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя / Ю.А. Шелыгин, С.А. Фролов [и др.] // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, №1. – С. 7–38.

10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с острым и хроническим геморроем / Ю.А. Шелыгин. – М. 2013. – 123 с.
11. Результаты лигирования дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии под контролем ультразвуковой доплерометрии при хроническом геморрое / Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, В.В. Веселов [и др.] // Хирургия. – 2003. – №1. – С. 39–44.
12. Ривкин, В.Л. Колопроктология / В.Л., Ривкин, Л.Л. Капуллер, Е.А. Белоусова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 367 с.
13. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 5. – С. 5-11.
14. Шелыгин, Ю.А. Справочник колопроктолога / Ю.А. Шелыгин, А.М. Благодарный. – М.: Литтера, 2012. – 608 с.
15. Шилов, А.М. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.С. Святков // РМЖ. – 2006. – №10. – С. 747.
16. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, N 43. – P. 3033-3069.
17. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding / F.Y. Hsiao, Y.W. Tsai, W.F. Huang [et al] // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31, N 9. – P. 2038-2047.
18. Abcarion, H. Benign anorectal disease: definition characterition and analisis of treatment / H. Abcarion, J. Alexander-Williams, J. Christiansen // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, N 8. – P. 182-190.

19. Abraham, N.S. Management of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients with Gastrointestinal Bleeding / N.S. Abraham // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 449-462.
20. Acute lower intestinal bleeding: feasibility and diagnostic performance of CT angiography / M. Marti, J.M. Artigas, G. Garzin // *Radiology.* – 2012. – Vol. 262. – P. 109–116.
21. Adequate dietary fiber supplement and TONE can help avoid surgery in most patients with advanced hemorrhoids / P. Garg, P. Singh // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2017. – Vol. 63, N 2. – P. 92-96.
22. Albuquerque, A. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complication / A. Albuquerque // *World. J. Gastrointest. Surg.* – 2016. – Vol. 8, N 9. – P. 614-620.
23. Anticoagulant and antiplatelet therapy choices for patients with atrial fibrillation one year after coronary stenting or acute coronary syndrome / C.B. Olivier, M.P. Turakhia, K.W. Mahaffey // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2018. – Vol. 17, N 3. – P. 251-258.
24. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialist's Collaboration // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
25. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial / M.R. Lassen, G.E. Raskob, A. Gallus [et al] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N 9717. – P. 807-815.
26. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration / J. Simes, C. Becattini, G. Agnelli // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, N 13. – P. 1062-1071.
27. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. / C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins [et al] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860.

28. Aspirin in the secondary prevention of unprovoked thromboembolism: the WARFASA and ASPIRE studies / S. Birocchi, E. Scannella, L. Ferrari [et al] // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. 757-760.

29. Associations between hemorrhoids and other diagnoses / F. Delco, A. Sonnenberg // *Dis. Colon Rectum*. – 1998. – Vol. 41, N 12. – P. 1534-1541.

30. Bartholomew, J.R. Update on the management of venous thromboembolism / J.R. Bartholomew // *Cleve Clin. J. Med.* – 2017. – Vol. 84. – P. 39-46.

31. Bleeding risk factors affecting warfarin therapy in the elderly with atrial fibrillation / S.W. Darnell, S.C. Davis, J.J. Whitcomb [et al] // *Dimens. Crit. Care Nurs.* – 2014. – Vol. 33, N 2. – P. 57-63.

32. Cavallari, L.H. Warfarin pharmacogenetics: to genotype or not to genotype, that is the question / L.H. Cavallari, E.A. Nutescu // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 96, N 1. – P. 22-24.

33. Clinical and dosimetric predictors of late rectal bleeding of prostate cancer after TomoTherapy intensity modulated radiation therapy / R. Katahira-Suzuki, M. Omura, S. Takano [et al] // *J. Med. Radiat. Sci.* – 2017. – Vol. 64, N 3. – P. 172-179.

34. Clinical outcomes associated with per-operative discontinuation of aspirin in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis / F.K. Luni, H. Riaz, A.R. Khan [et al] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 89, N 7. – P. 1168-1175.

35. Clinical and experimental experience with factor Xa inhibitors / J.F. Viles-Gonzalez, J. Gaztanaga, U.M. Zafar // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2004. – Vol. 4, N 6. – P. 379-384.

36. Closed vs. open hemorrhoidectomy – is there any difference? / G. Arbmán, H. Krook, S. Haapaniemi // *Dis. Colon Rectum*. – 2004. – Vol. 43. – P. 31-34.

37. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation / C.H. So, M. E. Eckman // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 43, N 1. – P. 7-17.
38. Comparison of Characteristics and Outcomes of Dabigatran Versus Warfarin in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation (from the RE-LY Trial) / R. Nagarakanti, L. Wallentin, H. Noack [et al] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, N 8. – P. 1204-1209.
39. Cormann, M.L. Colon and rectal surgery / M.L. Cormann. – N.-Y.: Lippincott, 2004. – 1423 p.
40. Delco, F. Associations between hemorrhoids and other diagnoses / F. Delco, A. Sonnenberg // *Dis. Colon Rectum*. – 1998. – Vol. 41, N 12. – P. 1534-1541.
41. Diagnostic value of rectal bleeding in predicting colorectal cancer: a systematic review / G.X. Tong, J. Chai, J. Cheng [et al] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 1015-1021.
42. Dzeshka, M.S. Direct oral anticoagulant reversal: how, when and issues faced / M.S. Dzeshka, D. Pastori, G.Y.H. Lip // *Expert Rev. Hematol.* – 2017. – Vol. 10, N 11. – P. 1005-1022.
43. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHESUS trial / J. Iqbal, R. Fay, D. Adlam [et al] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, N 6. – P. 685-91.
44. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials / B.D. Fox, S.R. Kahn, D. Langleben [et al] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – doi: 10.1136/bmj.e7498.
45. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke

and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) / J.L. Halperin, G.J. Hankey, D.M. Wojdyla [et al] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, N 2. – P. 138-146.

46. Efficacy of transarterial embolization as definitive treatment in lower gastrointestinal bleeding / D.C. Koh, M.A. Luchtefeld, D.G. Kim [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 1. – P. 53-59.

47. Embolization of the hemorrhoidal arteries (the emborrhoid technique): a new concept and challenge for interventional radiology / V. Vidal, G. Louis, J.M. Bartoli [et al] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2014. – Vol. 95, N 3. – P. 307-315.

48. Embolization of the superior rectal arteries for chronic bleeding due to haemorrhoidal disease / N. Moussa, I. Sielezneff, M. Sapoval [et al] // *Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 19, N 2. – P. 194-199.

49. Embolization of the Superior Rectal Arteries for Hemorrhoidal Disease: Prospective Results in 25 Patients / F. Tradi, G. Louis, R. Giorgi [et al] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2018. – Vol. 29, N 6. – P. 884-892.

50. Emborrhoid: a new concept for the treatment of hemorrhoids with arterial embolization: the first 14 cases / V. Vidal, M. Sapoval, Y. Sielezneff [et al] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2015. – Vol. 38, N1. – P. 72-78.

51. Emergency transanal haemorrhoidal Doppler guided dearterialization for acute and persistent haemorrhoidal bleeding / E. Cavazzoni, W. Bugiantella, L. Graziosi [et al] // *Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 89-92.

52. Eriksson, B.I. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty / B.I. Eriksson, R.J. Friedman // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 15. – doi: 10.1177/1076029609340668.

53. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials / A. Amin, S. Deitelzweig, Y. Jing [et al] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 38, N 2. – P. 150-159.

54. Evaluation of anemia caused by hemorrhoidal bleeding / R.M. Kluiber, B.G. Wolff // *Dis. Colon.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1006-1007.
55. Evolving use of New Oral Anticoagulants for treatment of venous thromboembolism / C.H.Yeh, P.L. Gross, J.I. Weitz // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, N 7. – P. 1020-1028.
56. Ferguson, J.A. Closed hemorrhoidectomy / J.A. Ferguson // *Dis. Colon Rectum.* – 1959. – Vol. 2. – P. 176-179.
57. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis / P. Alonso-Coello, E. Mills, D. Heels-Ansdell [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 1. – P. 181-188.
58. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents – the selective factor Xa inhibitors / K.A. Bauer, D.W. Hawkins, P.C. Peters [et al] // *Cardiovasc. Drug. Rev.* – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 37-52.
59. Genotype and risk of major bleeding during warfarin treatment / V.K. Kawai, A. Cunningham, S.I. Vear [et al] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – Vol. 15, N 16. – P. 1973-1983.
60. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and all-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 / GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 117-171.
61. Haas, S. The present and future of heparin, low molecular weight heparins, pentasaccharide, and hirudin for venous thromboembolism and acute coronary syndromes / S. Haas // *Semin. Vasc. Med.* – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. 139-146.
62. Haemorrhoids are associated not with hypertrophy of the internal anal sphincter, but with hypertension of the anal cushions / W.M. Sun, R.J. Peck, A.J. Shorthouse [et al] // *Br. J. Surg.* – 1992. – Vol. 79. – P. 592-594.
63. Haemorrhoids: modern diagnosis and treatment / J.R.F. Hollingshead, R.K.S. Phillips // *Postgrad. Med. J.* – 2016. – Vol. 92. – P. 4-8.

64. Hardy, A. The surgical management of haemorrhoids. A Review / A. Hardy, C.L. Chan, C.R. Cohen // *Dig. Surg.* – 2005. – Vol. 22. – P. 26-33.
65. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / S. Qiu, X. Cai, Z. Sun [et al] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, N 5. –e005505. doi:10.1161/jaha.117.005505
66. Hemorrhoids can be a source of obscure gastrointestinal bleeding that requires transfusion: report of five patients / A.M. Ibrahim, A.W. Hackford, Y.M. Lee et al. // *Dis. Colon Rectum.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1292-1294.
67. High bleeding risk patients with acute coronary syndromes treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: Insights from CHANGE DAPT / P. Zocca, M.M. Kok, L.C. van der Heijden [et al] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 268. – P. 11-17.
68. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects / P.A. Reilly, J. van Ryn, O. Grottke // *Am. J. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. 64-72.
69. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery / D. Capodanno, G. Musumeci, C. Lettieri [et al] // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114, N 2. – P. 423-431.
70. Incidence and consequence of major bleeding in primary percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction in the era of radial access: an analysis of the international randomized Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin Or unfractionated heparin to Lower ischemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up trial / C. Pellaton, G. Cayla, J. Silvain [et al] // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170, N 4. – P. 778-786.

71. Incidence of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in New Users of Low-dose Aspirin / L. Cea Soriano, A. Lanas, M. Soriano-Gabarro [et al] // *Cl. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.061.
72. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism / F.A. Spencer, C. Emery, S.W. Joffe et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2009. – Vol. 28, N 4. – P. 401-409
73. Indications for anticoagulant and antiplatelet combined therapy / C.N. Floyd, A. Ferro // *BMJ.* – 2017. – Vol. 359. – P. 1-5.
74. Individualized antithrombotic therapy in high-risk cardiovascular patients / R. Tegtmeyer, O. Borst, M. Gawaz [et al] // *Per Med.* – 2018. – Vol. 15, N 3. – P. 223-236.
75. Khan, F. Risk of bleeding during long-term anticoagulation with warfarin: a tertiary care center experience / F. Khan, Y.H. Datta // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2015. – Vol. 26, N 1. – P. 110-112.
76. Kido, K. Management of Oral Anticoagulation Therapy After Gastrointestinal Bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy / K. Kido, M.J. K // *Ann. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51, N 11. – P. 1000-1007.
77. Kroenke, K. Chronic medications in the perioperative period / K. Kroenke, D. Gooby-Toedt, J.L. Jackson // *South Med J.* – 1998. – Vol. 91, N 4. – P. 358-364.
78. Lawers, D.A. The use of Ligasure haemorrhoidectomy in patients taking oral anticoagulation therapy / D.A. Lawes, F.F. Palazzo, M.A. Clifton // *Colorectal Dis.* – 2004. – Vol. 6, N 2. – P. 111-112.
79. Localizing acute lower gastrointestinal hemorrhage: CT angiography versus tagged RBC scintigraphy / J.D. Feuerstein, G. Ketwaroo, S.K. Tewani [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2016. – Vol. 3. – P. 578-584.

80. Lohsiriwat, V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management / V. Lohsiriwat // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, N 17. – P. 2009-2017.
81. Lohsiriwat, V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view / V. Lohsiriwat // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, N 31. – P. 9245-9252.
82. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism / T.A. Brighton, J.W. Eikelboom, K. Mann [et al] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, N 21. – P. 1979-87.
83. Lower gastrointestinal bleeding / M. Freinman, E.R. Haut // Surg. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 94, N 1. – P. 55-63.
84. Madoff, R.D. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids / R.D. Madoff, J.W. Fleshman // Gastroenterology. – 2004. – Vol.126, N 5. – P. 1463-1473.
85. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes / E.M. Hylek, C. Held, J.H. Alexander [et al] // J Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, N 20. – P. 2141-2147.
86. Management of acute lower gastrointestinal bleeding / E.J. Speir, R.M. Ermentrout, J.G. Martin // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2017. – Vol. 20, N 4. – P. 258-262.
87. Management of radiation-induced rectal bleeding / L. Laterza, P. Cecinato, A. Guido [et al] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 86, N 5. – P. 842-847.
88. Management of hemorrhoidal disease in patients with chronic spinal cord injury / D. Scott, M.Z. Papa, M. Sareli [et al] // Tech. Coloproctol. – 2002. – Vol. 6, N 1. – P. 19-22.
89. Management of Heparin-Resistant Patients with Benefits? Maximizing Biocompatibility in Cardiopulmonary Bypass: Combining ATryn Recombinant

Antithrombin III and Carmeda Heparin-Bonded Perfusion Circuits: A Case Series. / A. Chryssos, S.J. Stroup, M.M. Pifer [et al] // J. Extra Corpor. Technol. – 2015. – Vol. 47, N 1. – P. 44-47.

90. Massive hemorrhage in pregnancy caused by a diffuse cavernous hemangioma of the rectum – EUS as imaging modality of choice / K. Gottlieb, P. Coff, H. Preiksaitis // Medscape J. Med. – 2008. – Vol. 10, N9. – P. 206.

91. Matrix metalloproteinases in pathogenesis of hemorrhoidal disease / E. Kisli, A. Kemik, A. Sumer [et al] // Am. Surg. – 2013. – Vol. 79, N 11. – P. 1181-1184.

92. MDCT and CT angiography evaluation of rectal bleeding: the role of volume visualization / S.P. Raman, K.M. Horton, E.K. Fishman // Am. J. Roentgenol. – 2013. – Vol. 201, N 3. – P. 589-597.

93. Milligan-Morgan (open) versus Ferguson haemorrhoidectomy (closed): a systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials / M.I. Bhatti, M. S. Sajid, M.K. Baig // World. J. Surg. – 2016. – Vol. 40, N 6. – P. 1509-1519.

94. Moffett, B.S. Readmissions for warfarin-related bleeding in pediatric patients after hospital discharge / B.S. Moffett, S. Kim, L.R. Bomgaars // Pediatr. Blood Cancer. – 2013. – Vol. 60, N 9. – P. 1503-1506.

95. Morinaga, K. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter / K. Morinaga, K. Hasuda, T. Ikeda // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, N 4. – P. 610-613.

96. Mounsey, A.L. Hemorrhoids / A.L. Mounsey, J. Halladay, T.S. Sadiq // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 84, N 2. – P. 204-210.

97. Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients / W. Schaake, A. van der Schaaf, L.V. van Dijk [et al] // Radiother. Oncol. – 2016. – Vol. 119, N 3. – P. 381-387.

98. Nutescu, E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa / E. Nutescu // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2012. – Vol. 69, N 13. – P.1113-1126.
99. On the history of vitamin K, dicoumarol and warfarin / S. Norn, H. Permin H, E. Kruse E [et al] // *Dan. Medicinhist. Arbog.* – 2014. – Vol.42. – P. 99-119.
100. Open versus closed day-case haemorrhoidectomy: is there any difference? Results of a prospective randomized study / A. Arroyo, F. Perez, E. Miranda // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 370-373.
101. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials / B.I. Eriksson, O.E. Dahl, N. Rosencher [et al] // *Thromb. J.* – 2015. – Vol. 13. – doi: 10.1186/s12959-015-0067-8.
102. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial / B.I. Eriksson, O.E. Dahl, N. Rosencher [et al] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5, N 11. – P. 2178-2185.
103. Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials / T. Vanassche, J. Hirsh, J.W. Eikelboom [et al] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112, N 5. – P. 918-923.
104. Outcomes of case-matched injection sclerotherapy with a new agent for hemorrhoids in patients treated with or without blood thinners / T. Yano, T. Nogaki, M. Asano [et al] // *Surg. Today.* – 2013. – Vol. 43. – P. 854–858.
105. Pastori, D. Overview of direct oral anticoagulant therapy reversal / D. Pastori, G.Y.H. Lip // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2016. – Vol. 73. – P. 5-13.
106. Patel, R. Heparin-induced thrombocytopenia in a cardiac surgery patient with early and persistent thrombocytopenia and initial negative immunological and functional assays / R. Patel, C. Varga // *Thromb. Res.* – 2018. – Vol. 169. – P. 93-95.
107. Pedersen, A.F. Patient delay in colorectal cancer patients: associations with rectal bleeding and thoughts about cancer / A.F. Pedersen, R.P. Hansen, P. Vedsted // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 3. – e69700. doi: 10.1371/journal.pone.0069700.

108. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy / A. Tafur, J. Douketis // *Heart*. – 2018. – Vol. 104, N 17. – P. 1461-1467.
109. PK evaluation of fondaparinux sodium for the treatment of thrombosis / X. Delavenne, P. Frappe, P. Zufferey [et al] // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2014. – Vol. 10, N 2. – P. 269-277.
110. Practice parameters for the management of hemorrhoids / D.E. Rivadeneira, S.R. Steele, C. Ternent [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2011. – Vol. 54, N 9. – P. 1059-1064.
111. Price, J.G. Predictive factors and management of rectal bleeding side effects following prostate cancer brachytherapy / J.G. Price, N.N. Stone, R.G. Stock // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 86, N 5. – P. 842-847.
112. Prolonged ambulant assessment of anorectal function in patients with prolapsing hemorrhoids / D.J. Waldron, D. Kumar, R.I. Hallan [et al] // *Dis. Colon Rectum*. – 1989. – Vol. 32, N 11. – P. 968-74.
113. Qu, B. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality / B. Qu, Q. Liu, J. Li // *Cell Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol. 73, N 2. – P. 571-575.
114. Randomized trial of open versus closed day-case haemorrhoidectomy / E.A. Carapeti, M.A. Kamm, P.J. McDonald [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 612-613.
115. Risk factors of mild rectal bleeding in very low birth weight infants: a case control study / A. Oulmaati, S. Hays, M. Ben Said // *BMC Pediatr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 196.
116. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study / C.C. Lin, H.Y. Hu, J.C. Luo [et al] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38, N 9. – P. 1119-1128.
117. Risk of delayed bleeding after hemorrhoidectomy / K.C. Lee, C.C. Liu, W.H. Hu // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 247-253.

118. Risk of late bleeding following hemorrhoidal banding in patients on antithrombotic prophylaxis / R.S. Nelson, B.M. Ewing, C. Terner [et al] // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 196, N 6. – P. 994-999.
119. Sands, L.R. *Ambulatory Colorectal Surgery* / L.R. Sands, D.R. Sands. – UK: Informa, 2009. – 300 p.
120. Schuurman, J.P. Anatomical branches of the superior rectal artery in the distal rectum / J.P. Schuurman, P.M. Go, R.L. Bley // *Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 11, N 9. – P. 967-971.
121. Selective arterial embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer for control of massive lower gastrointestinal bleeding: feasibility and initial experience / J. Urbano, J. Manuel Cabrera, A. Franco [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 839-846.
122. Severity of gastrointestinal bleeding in patients treated with Direct-Acting Oral Anticoagulants / M.M. Brodie, J.C. Newman, T. Smith et al. // *Am. J. Med.* – 2018. – Vol. 131, N 5. – P. 573.e9-573.e15.
123. Submucosal hemorrhoidectomy with Parks technique: prospective study of 327 patients / C. Khosrovaninejad, Ph. Marchal, S. Deligaux [et al.] // *J. Chir.* – 2008. – Vol. 145, N1. – P. 37-41.
124. Superselective embolization for lower gastrointestinal bleeding hemorrhage: an institutional review over 7 years / K.K. Tan, D. Wong, R. Sim // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 2707-2715.
125. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of haemorrhoids / E.T. Miligan, C.N. Morgan, L.E. Jones [et al] // *Lancet.* – 1937. – Vol. 2. – P. 1119-1124.
126. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids / B.R. Davis, S.A. Lee-Kong, J. Migaly //

127. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme / M.R. Lassen, M. Gent, A.K. Kakkar [et al] // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 2012. – Vol. 94, N 11. – P. 1573-1578.

128. The ligament of Parks as a key anatomical structure for safer hemorrhoidectomy: anatomic study and a simple surgical note / M. Zoulamoglou, I. Kaklamanos, M. Zarakosta [et al.] // *Ann. Med. Surg.* – 2017. – Vol. 24. – P. 31-33.

129. The relationship between CYP2C9 gene polymorphisms and upper gastrointestinal bleeding in patients who used warfarin / M. Ucar, H. Alagozlu, S. Sahin [et al] // *Med. Glas. (Zenica)*. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 50-54.

130. The role of colonoscopy in evaluating hematochezia: a population-based study in a large consortium of endoscopy practices / G. Triadafilopoulos, I.M. Gralnek, O. Ron-Tal Fisher // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 77. – P. 410–418.

131. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colorectal Surgery / D.F. Altomare, A. Roveran, G. Pecorella [et al] // *Tech. Coloproctol.* – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 181-186.

132. The variant blood supply to the descending colon, rectosigmoid and rectum based on 400 dissections. It's importance in regional resections: a review of medical literature / N.A. Michels, P. Siddharth, P.L. Kornblith [et al] // *Dis. Colon Rectum.* – 1965. – Vol. 8. – P. 251-278.

133. The vascular nature of hemorrhoids / F. Aigner, G. Bodner, F. Gruber [et al] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, N 7. – P. 1044-1050.

134. The Whitehead hemorrhoidectomy. An unjustly maligned procedure / B.G. Wolf, C.E. Culp // *Dis. Colon Rectum.* – 1988. – Vol. 31, N 8. – P. 587-590.

135. The Whitehead operation procedure: is it useful technique? / K. Erzurumlu, K. Karabulut, G. S. Ozbalci [et al.] // *Turk. J. Surg.* – 2017. – Vol. 33, N 3. – P. 190-194.

136. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users / W.C. Chen, K.H. Lin, Y.T. Huang [et al] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 45, N 12. – P. 1542-1550.

137. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / B. Kheiri, M. Osman, A. Abdalla [et al] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2018. – doi: 10.1007/s11239-018-1706-2.
138. Transanal hemorrhoidal dearterialization (THD): a safe procedure for the anticoagulated patient? / S. Atallah, G.K. Maharaja, B. Martin-Perez [et al] // Tech. Coloproctol. – 2016. – Vol. 20, N 7. – P. 461-466.
139. Transanal hemorrhoidal dearterialization Versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy in grade III/IV hemorrhoids / P. Genova, G. Damiano, A.I. Lo Monte [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2019. – Vol. 90. – P. 145-151.
140. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II / S.Z. Goldhaber, S. Schellong, A. Kakkar [et al] // Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 116, N 4. – P. 714-721.
141. Triadafilopoulos, G. Management of lower gastrointestinal bleeding in older adults /G. Triadafilopoulos // Drugs Aging. – 2012. – Vol. 29, N 9. –P. 707-715.
142. Turpie, A.G. Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis / Turpie A.G. // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2001. – Vol. 58. – P. 18-23.
143. Van Camp, G. Cardiovascular disease prevention / G. Van Camp // Acta Clin. Belg. – 2014. – Vol. 69, N 6. – P. 407-411.
144. White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 14-18.
145. Whitehead's hemorrhoidectomy. A useful surgical procedure in selected cases / G. Maria, G. Alfonsi, C. Nigro [et al.] // Tech. Coloproctol. – 2001. – Vol. 5, N 2. – P. 93-96.
146. Whitehurst, B.D. Lower gastrointestinal bleeding / B.D. Whitehurst // Surg. Clin. North. Am. – 2018. – Vol. 98, N 5. – P. 1059-1072.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (обязательное). Анкета пациентов, включенных в исследование

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)

Вопрос	Ответ						
ФИО							
Ваш возраст							
Какой из препаратов Вы принимаете?	Аспирин-Кардио/ Тромбо-АСС/ Кардиомагнил	Клопидогрел/ Плавикс/ Зилт	Брилинта	Ксарелто	Прадакса	Эликвис	Варфарин
Какие жалобы Вас беспокоят?							
Замечали ли Вы повышенную кровоточивость?	да				нет		
Были ли выделения крови из прямой кишки?	да				нет		
Интенсивность кровотечений из прямой кишки по баллам	0 нет крови	1 следы крови	2 капли крови	3 струйное выделение крови	4 много крови	5 продолжающееся кровотечение	
Регулярность подобных кровотечений за последние 6-12 месяцев	0 почти никогда	1 однократно	2 ежемесячно	3 еженедельно	4 через 1-2 дня	5 постоянно при каждой дефекации	

Знаете ли Вы свой уровень гемоглобина?	менее 75 г/л	75–95 г/л	96–116 г/л	117–137 г/л	138–158 г/л	более 158 г/л
Обращались ли Вы к проктологу?	никогда		когда-то давно	да, более года назад		да, в этом году
Получаете ли Вы какое-либо проктологическое лечение?	да			нет		
Есть ли положительная динамика на фоне лечения?	нет		незначительная		есть	
Как часто контролирует анализы крови (коагулограмма, МНО)?	1 раз в год	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 2-3 месяца	каждый месяц	почти еженедельно	каждые 3-4 дня
Есть ли у Вас коагулочки?	да			нет		