

## Перспективы применения восстановительной топической терапии в малоинвазивной колопроктологии

© Д.м.н., проф. В.С. ГРОШИЛИН<sup>1</sup>, д.м.н., доц. Ю.В. ХОРОНЬКО<sup>1</sup>, Б.Н. БАШАНКАЕВ<sup>2</sup>, А.В. ПЕРЕПЕЧАЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., доц. Ю.В. ЛУКАШ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ООО «ДЖИ ЭМ ЭС ХОСПИТАЛ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — оценить эффективность использования постеризана в сочетании с наиболее эффективными малоинвазивными хирургическими методиками лечения пациентов с хроническим геморроем II—III стадии.

**Материал и методы.** Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование в двух сопоставимых группах больных: по 100 пациентов с хроническим геморроем II—III стадии; 50 пациентам каждой группы выполнена дезартеризация с лифтингом слизистой оболочки и 50 — склерозирующая терапия геморроидальных узлов. Всем пациентам 1-й группы малоинвазивное лечение дополняли топическим применением постеризана: в течение первых 2 сут после манипуляции — мазь для ректального и наружного применения, 2 раза в сут; начиная с 3-х суток — суппозитории ректальные постеризана, 2 раза в сут в течение 2 нед. У пациентов 2-й группы (контроль) постеризан не использовали.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы получены лучшие результаты по всем основным клиническим параметрам. В процессе применения постеризан как после склеротерапии, так и после дезартеризации геморроидальных узлов отмечены более раннее купирование симптомов заболевания и уменьшение (по сравнению с пациентами 2-й группы) жалоб на послеоперационную болезненность, зуд, дискомфорт, примесь крови при дефекации. Непереносимость препарата и патологические реакции, ассоциированные с его применением, не выявлены.

**Выводы.** Применение постеризана (мазь и суппозитории ректальные) после лечения хронического геморроя II—III стадии с помощью наиболее эффективных малоинвазивных методик позволяет стабилизировать непосредственные результаты лечения и статистически значимо улучшить отдаленные результаты за счет иммуностимуляции, потенцирования репаративных и восстановительных процессов.

*Ключевые слова:* хронический геморрой, малоинвазивное лечение, постеризан, суппозитории ректальные, топическая терапия.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Грошин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Хоронько Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Башанкаев Б.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2397-6578>

Перепецаева А.В. — e-mail: an.perepechaeva@yandex.ru

Лукаш Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-580X>

**Автор, ответственный за переписку:** Грошин В.С. — e-mail: groshilin@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Грошин В.С., Хоронько Ю.В., Башанкаев Б.Н., Перепецаева А.В., Лукаш Ю.В. Перспективы применения восстановительной топической терапии в малоинвазивной колопроктологии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(2):12-19. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802112>

## Prospects for the use of restorative topical therapy in minimally invasive coloproctology

© V.S. GROSHILIN<sup>1</sup>, YU.V. KHORONKO<sup>1</sup>, B.N. BASHANKAEV<sup>2</sup>, A.V. PEREPCHAIEVA<sup>1</sup>, YU.V. LUKASH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Health Ministry of the Russia, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>GMS Clinic, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective** — to evaluate the effectiveness of posterizan combined with the most effective minimally invasive surgical techniques in the complex treatment of patients with hemorrhoid disease grade II—III.

**Material and methods.** A prospective, randomized controlled trial included 2 comparable groups. There were 100 patients with hemorrhoid disease grade II—III in each group. Fifty patients underwent dearterialization followed by mucosal lifting, other 50 patients — sclerotherapy of hemorrhoids. Topical administration of posterisan in addition to minimally invasive treatment was applied in the first group: rectal ointment twice a day within 2 days after surgery, posterisan suppositories twice a day after 2 days within 2 subsequent weeks. Posterisan was not used in the control group.

**Results.** There were better outcomes in the main group. Posterisan administration after sclerotherapy and dearterialization of hemorrhoids was characterized by earlier disappearance of symptoms and reduced complaints of postoperative pain, itching, discomfort, and blood in stool compared with the control group. Pathological reactions associated with the use of the drug were not identified.

**Conclusion.** Additional use of posterisan (suppositories and ointment for rectal administration) in minimally invasive surgery for hemorrhoid disease grade II—III stabilizes early outcomes and significantly improves long-term results due to immune stimulation, potentiation of reparative and restorative processes.

*Keywords:* chronic hemorrhoid disease, minimally invasive treatment, posterisan, rectal suppositories, topical therapy.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Groshilin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Khoronko Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Bashankaev B.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2397-6578>

Perepechaeva A.V. — e-mail: an.perepechaewa@yandex.ru

Lukash Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-580X>

**Corresponding author:** Groshilin V.S. — e-mail: groshilin@yandex.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Groshilin VS, Khoronko YuV, Bashankaev BN, Perepechaeva AV, Lukash YuV. Prospects for the use of restorative topical therapy in minimally invasive coloproctology. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(2):12-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802112>

В структуре колопроктологической патологии в России и индустриально развитых странах Европы удельный вес пациентов с хроническим геморроем не имеет тенденции к снижению [1, 2]. По различным оценкам, среди больных с заболеваниями прямой кишки пациенты с хроническим геморроем составляют от 34 до 41% [1, 3]. Сидячий и малоподвижный образ жизни, прием рафинированной пищи, изменение частоты и ритма дефекации являются ведущими предрасполагающими факторами развития геморроидальной болезни, влияние которых лишь возрастает. В этой связи в настоящее время проблема улучшения результатов лечения пациентов с начальными и незапущенными стадиями хронического геморроя приобретает, помимо общемедицинского, социально-экономическое значение [2—4]. Число дней нетрудоспособности, потребность в длительной терапии и связанных с ней расходов, ограничения социальных функций заставляют специалистов-колопроктологов идти на поиск новых, высокоэффективных способов лечения, в том числе стационарозамещающих технологий [3, 5]. Эту задачу отчасти позволяет решить внедрение методик малоинвазивного лечения геморроя. Однако эффективность минимально инвазивных методик далека от абсолютной и зачастую зависит от стадии и выраженности патологического процесса. Так, методики фотокоагуляции, биполярной коагуляции, криотерапии в большинстве случаев эффективны лишь при I—II стадии геморроя в отсутствие каких-либо осложнений, т.е. в ситуациях, когда возможно получение положительного периодического эффекта от изолированного применения медикаментозной терапии. Несколько большим терапевтическим диапазоном обладает метод лигирования внутренних геморроидальных узлов латексными кольцами [5, 6], однако недостатками его являются относительно раннее наступление рецидива (в среднем, через 1—3 года) с быстрым возобновлением сим-

птомов и основных клинических проявлений заболевания, ограниченное применение при выраженных воспалительных изменениях и больших размерах геморроидальных узлов.

Следует отметить, что малоинвазивные (включая перечисленные) методы лечения, несмотря на известные преимущества амбулаторного применения и относительную эффективность, являются паллиативными, т.е. не позволяют достичь стойкого пожизненного излечения и ликвидации симптомов хронического геморроя [3, 7]. По данным литературы [5—7], клиническая результативность (нивелирование основных жалоб и ликвидация клинических проявлений геморроя) наиболее эффективных способов малоинвазивного лечения составляет 62—75%. Стойкий клинический эффект сохраняется в среднем 1,5—3,5 года. При этом наиболее результативными в настоящее время признаются методики дезартеризации, в том числе с мукопексией (лифтингом слизистой), а также склерозирующей терапии и комбинации указанных методов [7, 8]. В связи с этим актуальной задачей является поиск возможностей потенцирования эффекта малоинвазивного лечения [8, 9]. В частности, представляется целесообразным обоснование местного применения топических препаратов в комплексе с хирургическими манипуляциями [10]. По данным современной научной и патентной литературы [11, 12], постеризан («Dr Kade», Германия) представляет собой одно из наиболее эффективных средств местной фармакотерапии геморроя и отвечает всем требованиям комплексного применения при малоинвазивном и послеоперационном курсовом лечении.

Цель исследования — оценить эффективность использования постеризана в сочетании с наиболее эффективными малоинвазивными хирургическими методиками лечения пациентов с хроническим геморроем II—III стадии.

## Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование в двух сопоставимых группах по 100 пациентов с хроническим геморроем II—III стадии. Средний возраст пациентов составил  $33 \pm 7,4$  года. Соотношение мужчин и женщин — 2,23/1 (138 мужчин и 62 женщины), что отражает общую статистику заболеваемости в популяции. Исследования проведены с детальным соблюдением приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.02 № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В каждой группе 50 пациентам выполнена дезартеризация с лифтингом слизистой оболочки и 50 — склерозирующая терапия геморроидальных узлов. Всем пациентам 1-й группы (70 мужчин, 30 женщин) малоинвазивное лечение дополняли топическим введением постеризана: в течение первых 2 сут после манипуляции — мазь для ректального и наружного применения, 2 раза в сут; начиная с 3-х суток — суппозитории ректальные постеризана 2 раза в сут в течение 2 нед. У пациентов 2-й группы (контроль, 68 мужчин и 32 женщины) постеризан не использовали.

Состав препарата соответствовал официально зарегистрированному и включал в себя (помимо консервантов и вспомогательных веществ) для мази — микробные клетки кишечной палочки ( $330 \text{ млн} \pm 25\%$ ), инактивированные фенолом, а для суппозиториев — микробные клетки кишечной палочки, инактивированные фенолом, в концентрации  $660 \text{ млн} \pm 25\%$ .

Отбор, рандомизация и распределение пациентов сравниваемых групп соответствовали положениям Consort 2010. На **рис. 1** представлена схема дизайна исследования, поясняющая количество рекрутированных пациентов и распределение в группах (consort-flow-diagram).

Обе клинические группы сопоставимы по возрасту, полу, выраженности проявлений геморроя и сопутствующей патологии органов пищеварения. Принадлежность пациента к группе определяли методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие хронического геморроя II или III стадии;
- 2) возраст пациентов от 18 до 70 лет;
- 3) отсутствие декомпенсированной сопутствующей соматической патологии;
- 4) наличие информированного согласия.

Критерии исключения:

- 1) наличие геморроя IV стадии или другой аноректальной патологии, являющейся показанием к хирургической коррекции;

- 2) наличие злокачественной опухоли любой локализации;

- 3) острая гнойная патология любой локализации;

- 4) ранее перенесенные хирургические манипуляции в анальном канале и ампуле прямой кишки, включая малоинвазивные.

Перечисленные критерии соответствовали потребности в получении статистически значимых результатов исследования и исключению влияния на них внешних отягчающих факторов. Минимальные сроки амбулаторного мониторинга составили 3 мес после лечения, обязательные сроки повторных осмотров для оценки динамических изменений — 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки после операции. При отказе от мониторинга пациентов исключали из исследования и в общем анализе не учитывали.

При выполнении дезартеризации с мукопексией (лифтингом слизистой оболочки) использовали комплекс Ангиодин-Прокто («Биосс», Россия), специально предназначенный для реализации способов дезартеризации геморроидальных узлов и комбинированных с ней методик. Дезартеризация узлов под контролем ультразвуковой доплерометрии способствует уменьшению притока крови к геморроидальным узлам, вследствие этого узлы уменьшаются, а мукопексия способствует их возврату к физиологическому положению (**рис. 2**).

При склеротерапии нами использован этоксисклерол; это не нарушало дизайна исследования, поскольку в России для склерозирующей цели разрешены к использованию лишь препараты группы детергентов. В течение 1-го курса склеротерапии суммарная доза этоксисклерола (30 мг/мл) не превышала 3 мл раствора. В ткань каждого геморроидального внутреннего узла препарат вводили в дозе не более 1 мл (от 0,5 до 1 мл) строго подслизисто (**рис. 3**).

Выраженность боли пациенты оценивали по визуальной аналоговой шкале (Visual Analog scale — VAS pain, ВАШ), согласно рекомендациям ВОЗ. Оценка геморрагических выделений и примесей, а также (устранения) выпадения геморроидальных узлов производилась на основании жалоб и объективных клинических проявлений и носила качественный характер (наличие/отсутствие; есть/нет). Это позволило объективно судить не о смягчении, а об устранении патологических проявлений.

Для статистической обработки полученных результатов применен статистический пакет лицензионных прикладных программ — SPSS 20.0 для Windows. Для количественных переменных в описательной статистике использованы данные в виде  $M \pm s$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $s$  — стандартное отклонение; для качественных переменных — процент встречаемости. Применяли также сравнительный анализ связанных совокупностей с использовани-

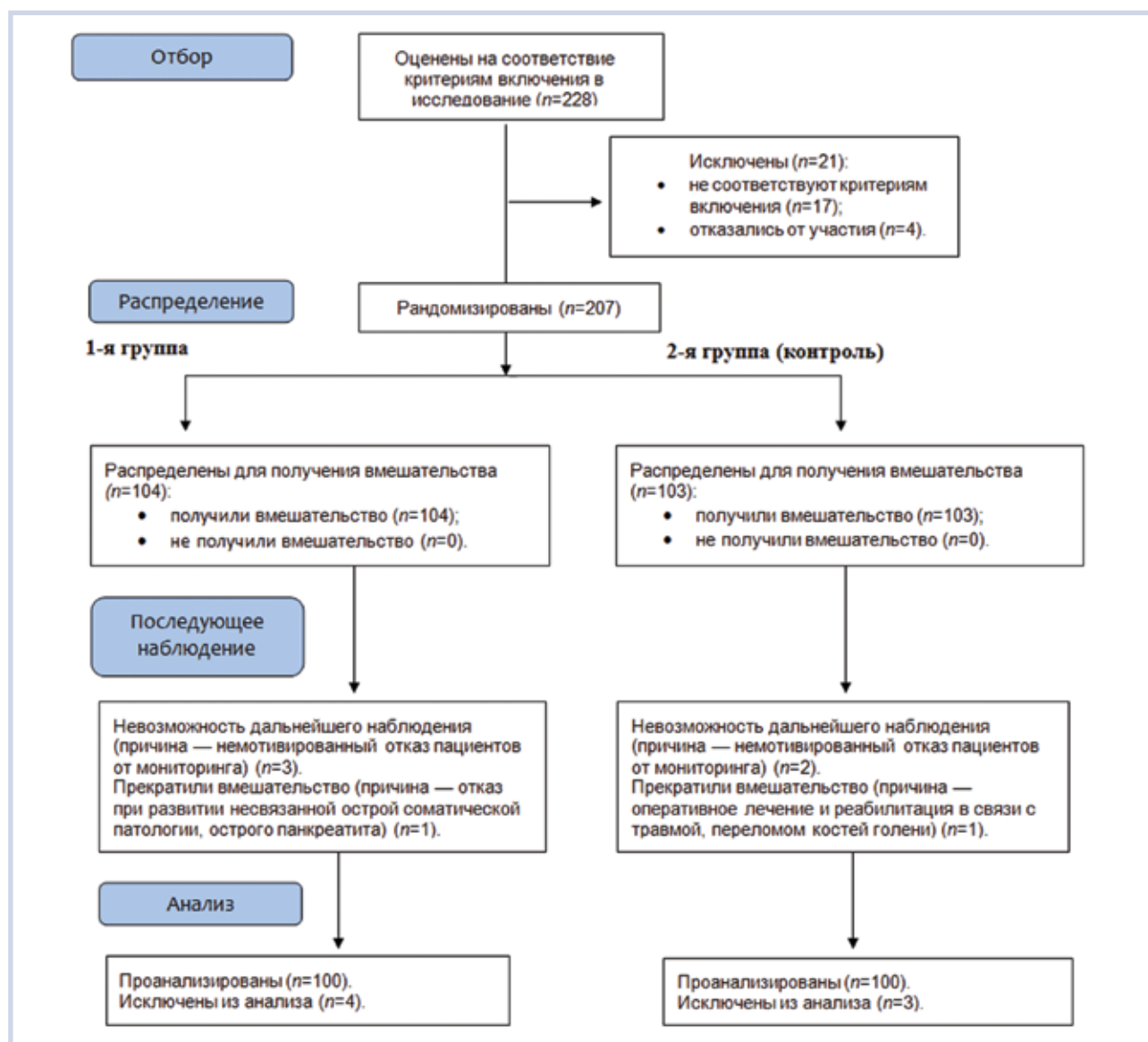


Рис. 1. Дизайн исследования (схема). Количество рекрутированных пациентов и распределение в группах (consort-flow-diagram).  
 Fig. 1. Design of the study (scheme). Number of patients and distribution in groups (consort-flow-diagram).

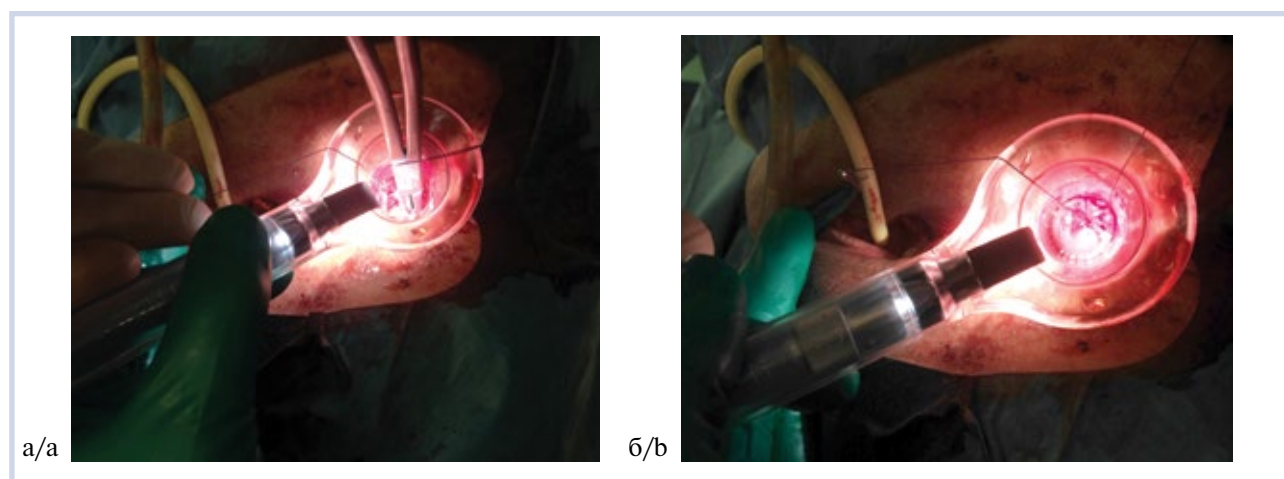


Рис. 2. Больной В., 42 лет, дезартеризация с мукопексией.  
 а — наложение «якорного» шва; б — выполнение мукопексии.

Fig. 2. A 42-year-old patient V., dearterialization with mucopexy.  
 а — «anchor» suture imposition; б — mucopexy.



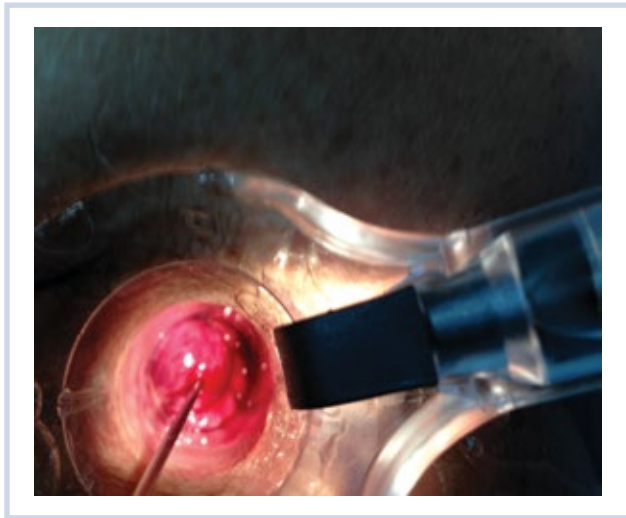


Рис. 3. Больной С., 34 лет, выполнение склерозирования внутреннего геморроидального узла, введение склерозанта.

Fig. 3. A 34-year-old patient S., sclerotherapy of hemorrhoid, sclerosant injection.

ем  $t$ -критерия Стьюдента для связанных совокупностей, а также критерий Вилкоксона—Манна—Уитни (по результатам предшествующей проверки на нормальность). Для несвязанных совокупностей использован анализ сравнения переменных с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента; а также  $T$ -критерий Вилкоксона для несвязанных совокупностей (выбор данных критериев обусловлен их большей мощностью для рассматриваемых небольших групп). По необходимости использовали корреляционный анализ, в том числе учет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты признавали хорошими при полном купировании жалоб и клинических проявлений на протяжении срока мониторинга, удовлетворительными — при уменьшении, но сохранении отдельных клинических проявлений, не оказывающих влияния на общее состояние и качество жизни пациента, а неудовлетворительными — при сохранении жалоб, их раннем возврате или новых проявлениях аноректальной патологии во время лечения.

## Результаты

Оценивая результаты применения малоинвазивных методик и возможность влияния на них топической терапии постеризана, следует отметить, что ведущей жалобой у пациентов исследуемых групп было наличие боли при акте дефекации и после него. Динамика купирования указанного симптома представлена на рис. 4.

Болевые проявления после малоинвазивного лечения не слишком выражены. При этом свыше 30% пациентов не испытывали болей (менее 0,5 балла и оценивали свои ощущения как «умеренный дис-

комфорт»). Статистические данные подтверждают меньшую выраженность болевого синдрома и раннее стойкое его купирование у пациентов 1-й группы. Объяснимо, что выраженность дискомфорта и боли выше после дезартеризации, чем после склеротерапии, однако у отдельных пациентов 1-й группы даже спорадические неприятные ощущения, появившиеся спустя 14 сут и более (до 30), исчезли за счет восстановительной местной терапии.

Другими немаловажными результатами лечения были купирование геморрагических проявлений, устранение примеси крови при дефекации. Из представленных на рис. 5 данных следует, что показатели были сходными в течение первых 3 сут после малоинвазивного лечения. При дальнейшем мониторинге они стали значительно различаться как в зависимости от метода и характера малоинвазивного лечения, так и от наличия или отсутствия комплексного лечения, базовым компонентом которого было использование постеризана в виде мази и суппозиториев. Применение постеризана позволило в 2-недельный срок снизить удельный вес пациентов с эпизодами выделения крови на 8% после склеротерапии и на 10% — после дезартеризации, причем на 30-е сутки наблюдения эта тенденция сохранилась (6 и 4% соответственно).

И наконец, следует перейти к еще одной основной жалобе при хроническом геморрое II—III стадии — на выпадение геморроидальных узлов. Нам удалось купировать этот симптом с помощью малоинвазивного хирургического пособия, а именно добиться ликвидации выпадения геморроидальных узлов и достижения их фиксации в анальном канале.

Следует отметить, что примененные нами методики характеризуются наибольшей эффективностью при ликвидации пролапса внутренних геморроидальных узлов, тем не менее результаты лечения не идеальны и медикаментозная их коррекция (топическая терапия постеризаном) оказалась весьма уместной (рис. 6).

При сопоставимых процентных показателях в ранние сроки послеоперационного наблюдения у пациентов 1-й группы в итоге получены значительно более позитивные результаты (на 4% при склеротерапии и на 6% — при дезартеризации с лифтингом слизистой). Учитывая статистическую значимость полученных данных и тот факт, что, помимо назначения постеризана, других различий в тактике лечения пациентов сравниваемых групп не было, полученные лучшие результаты можно объяснить исключительно иммуномодулирующим, противовоспалительным и усиливающим репаративные процессы действием постеризана.

Итак, у пациентов 1-й группы нами получено 76% хороших, 20% удовлетворительных и 4% неудовлет-

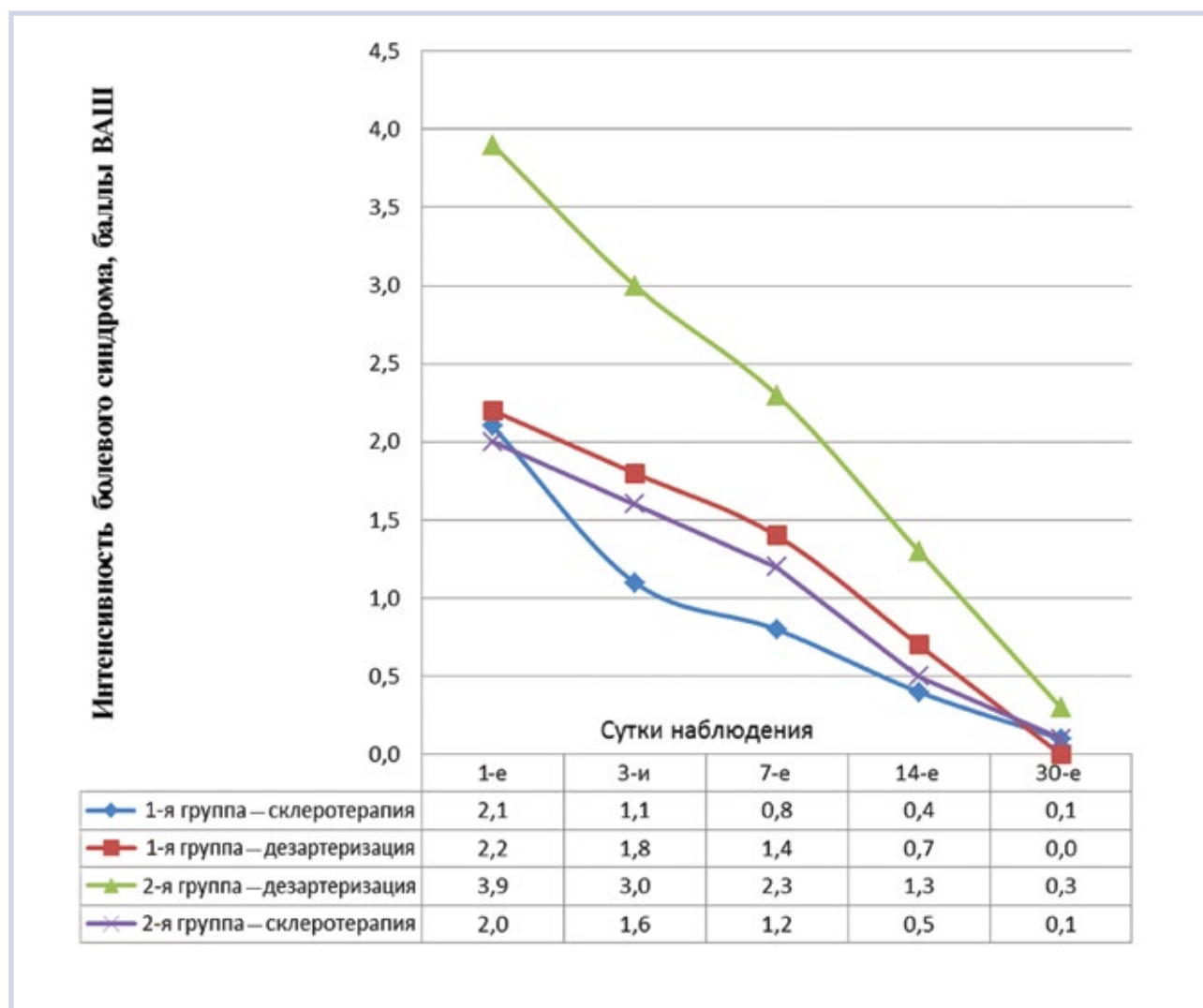


Рис. 4. Динамика купирования болевых проявлений ( $p < 0,05$ ).

Fig. 4. Relief of pain syndrome ( $p < 0,05$ ).

ворительных результатов. У пациентов 2-й группы достигнуто лишь 65% хороших, 25% удовлетворительных и 10% неудовлетворительных результатов (возобновление жалоб и отсутствие клинического эффекта). Неудовлетворительные результаты (отсутствие эффекта от лечения) отмечены у пациентов 1-й группы — у 3 после склеротерапии и у 1 — после дезартеризации с мукопексией. У пациентов 2-й группы было 6 случаев неэффективного применения склеротерапии и 4 — дезартеризации. В целом дезартеризация с лифтингом слизистой в равных исходных условиях была более эффективной, однако дизайн исследования и его цели не позволяют делать преждевременных категоричных заключений, касающихся сравнения малоинвазивных вмешательств.

Таким образом, у пациентов 1-й группы получены лучшие результаты по всем основным клиническим параметрам. При применении постеризана как

после склеротерапии, так и после дезартеризации геморроидальных узлов отмечено более раннее купирование и уменьшение (по сравнению с контролем) жалоб на послеоперационную болезненность, зуд, дискомфорт, примесь крови при дефекации. Случаев непереносимости препарата и патологических реакций, ассоциированных с его применением, не было.

### Заключение

Успех применения постеризана и возможность улучшения результатов лечения патологии прямой кишки, в частности хронического геморроя, достигаются за счет применения в качестве действующего вещества суспензии инактивированной культуры бактерий. Препарат содержит инактивированные бактерии, компоненты их клеточной стенки и про-

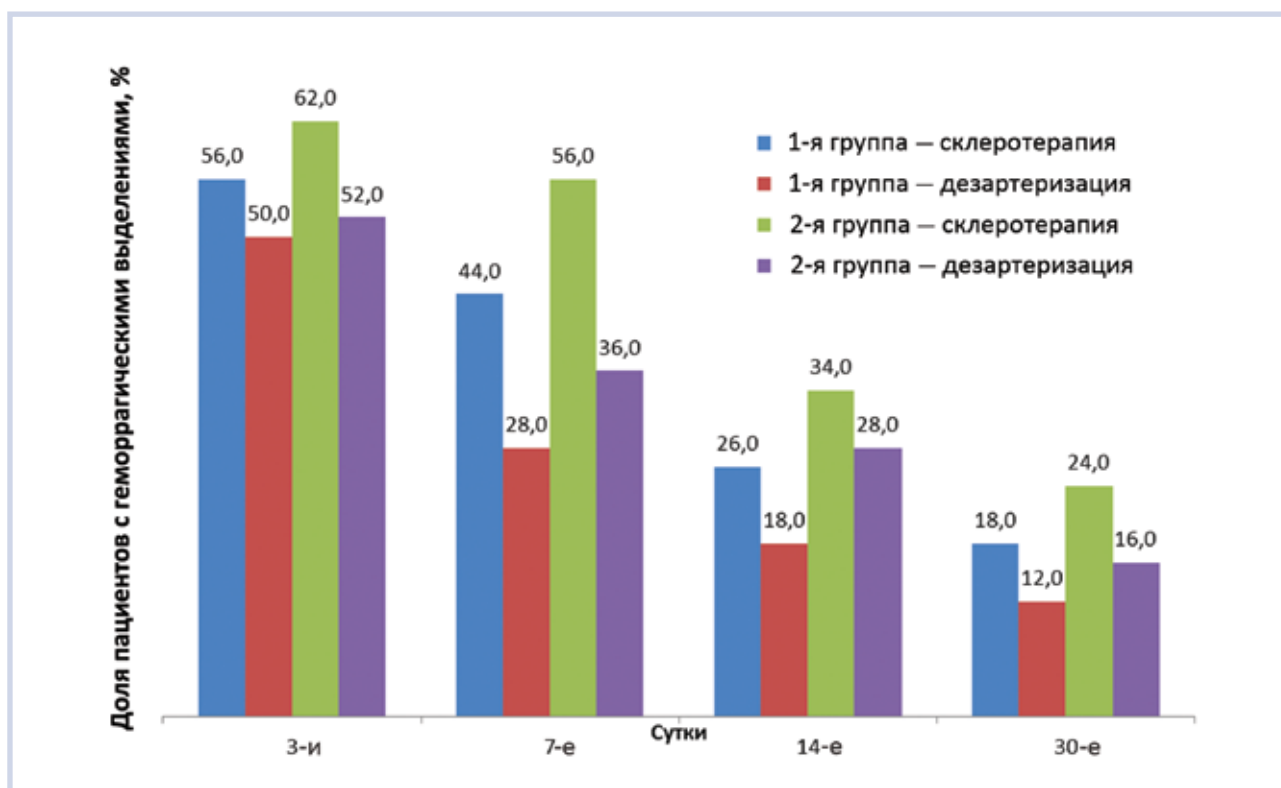


Рис. 5. Динамика купирования геморрагических выделений при дефекации ( $p \leq 0,05$ ).

Fig. 5. Relief of hemorrhagic secretions during defecation ( $p \leq 0,05$ ).

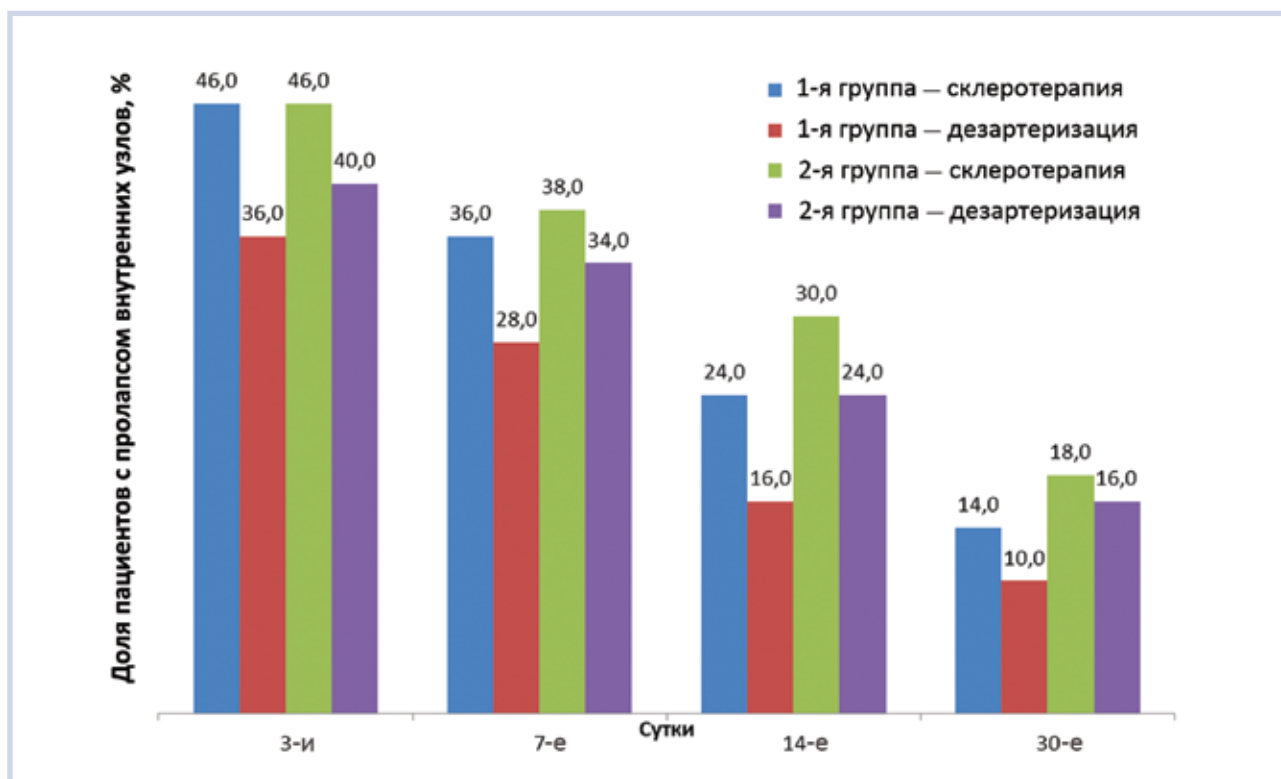


Рис. 6. Динамика нивелирования пролапса внутренних узлов ( $p < 0,05$ ).

Fig. 6. Correction of internal nodes prolapse ( $p < 0,05$ ).

дукты метаболизма, в силу чего оказывает выраженное локальное и системное иммуномодулирующее действие, стимулируя Т-клеточную систему, повышая фагоцитарную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы и лейкоцитов, а также стимулируя гуморальные факторы неспецифического иммунитета. Постеризан снижает экссудацию, регулирует проницаемость и тонус сосудов, статистически значимо ускоряет регенерацию поврежденных тканей.

Применение постеризана (суппозитории и мазь для ректального введения) после выполнения наиболее эффективных малоинвазивных методик лечения хронического геморроя II—III стадии позволяет ста-

билизировать непосредственные результаты лечения и статистически значимо улучшить отдаленные результаты за счет иммуностимуляции, потенцирования репаративных и восстановительных процессов.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.В., Х.Ю.

Сбор и обработка материала — Г.В., Х.Ю., П.А.

Статистическая обработка данных — Г.В.

Написание текста — Г.В., Л.Ю.

Редактирование — Г.В., Б.Б.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Геморрой*. 2-е изд. М.: Литера, 2010.  
Vorob'ev GI, Shelygin YuA, Blagodarnyj LA. *Gemorroj*. 2-e izd. M.: Litera, 2010. (In Russ.).
2. Загрядский Е.А. *Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни*. М.: ИПК «Дом книги», 2014.  
Zagryadskiy EA. *Maloinvazivnaya khirurgiya gemorroidal'noy bolezni*. M.: IPK «Dom knigi», 2014. (In Russ.).
3. Шельгин Ю.А. *Колопроктология: Клинические рекомендации*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 30-53, 430-449.  
Shelygin YuA. *Koloproktologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. M: GEOTAR-Media, 2015;30-53, 430-449. (In Russ.).
4. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL; Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of hemorrhoids (Revised 2010). *Diseases of the Colon and Rectum*. 2011;54(9):1059-1064.  
<https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318225513d>
5. Armstrong DN. Multiple hemorrhoidal ligations: a prospective, randomized trial evaluating a new technique. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2003;46(2):179-186.
6. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(17):9-17.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
7. Грошилин В.С., Мирзоев Л.А., Минаев С.В., Швецов В.К. Малоинвазивные хирургические технологии в лечении больных с хроническим геморроем. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(4):394-397.  
Groshilin VS, Mirzoev LA, Minaev SV, Shvetsov VK. The minimally invasive surgery in patients with chronic hemorrhoidal disease. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017;12(4):394-397. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12110>
8. Титов А.Ю., Мудров А.А., Костарев И.В., Кучеренко О.В. Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов со склеротерапией при лечении больных хроническим геморроем. *Медицинский совет*. 2012;9:94-96.  
Titov AYU, Mudrov AA, Kostarev IV, Kucherenko OV. Desarterization of internal hemorrhoids using sclerotherapy in the treatment of chronic hemorrhoids. *Meditsinskiy sovet*. 2012;9:94-96. (In Russ.).  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=18064897>
9. *Колоректальная хирургия*. Под ред. Робина К.С. Филлипса. Перевод с англ. Под ред. Воробьева Г.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;281-286, 295-297.  
*Kolorektal'naya khirurgiya*. Pod red. Robina K.S. Fillipsa. Per. s angl. Pod red. Vorob'eva GI. M.: GEOTAR-Media, 2009;281-286, 295-297. (In Russ.).
10. Грошилин В.С., Черкасов М.Ф. Опыт комплексного лечения анальных трещин. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2008;4:127.  
Groshilin VS, Cherkasov MF. Experience of complex treatment of anal fissures. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2008;4:127. (In Russ.).  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=11929448>
11. Gebauer F, Ottendorfer D, Kunze R, Maasch HJ. Influence of a co-stimulation of human leucocytes with an escherichia coli preparation and fixed immunoglobulins on cytokine release in the presence of hydrocortisone. *Arzneimittel-Forschung*. 2001;51(2):180-187.  
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1300023>
12. Robey E, Allison JP. T-cell activation integration signals from the antigen receptor and costimulatory molecules. *Immunology Today*. 1995;6(7):306-310.

Поступила 27.03.19

Received 27.03.19

Принята к печати 15.04.19

Accepted 15.04.19