

## Возможности использования препаратов суспензии культуры бактерий *E.coli* в лечении геморроя в свете современных концепций

© Д.В. ИСАКОВ<sup>1,2</sup>, П.В. ЦАРЬКОВ<sup>3</sup>, Д.Р. МАРКАРЬЯН<sup>3</sup>, Т.Н. ГАРМАНОВА<sup>3</sup>, Е.А. КАЗАЧЕНКО<sup>3</sup>,  
Г.Ю. КНОРРИНГ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Геморроидальная болезнь является наиболее часто встречаемым проктологическим заболеванием, в связи с чем актуальным остается поиск новых путей лечения, а также углубленного понимания механизмов влияния уже известных методов на патогенез заболевания.

Эффекты бактериальной культуральной суспензии (БКС) кишечной палочки (*Escherichia coli*) как лечебного агента (уменьшение экссудации при воспалении, ранозаживление, регенерация тканей и стимуляция иммунитета) известны давно. С учетом данных последних научных открытий в области активации врожденного и приобретенного иммунитета была поставлена цель представить заинтересованному медицинскому сообществу механизмы реализации эффектов бактерий комменсальной флоры, в частности БКС-инактивированной кишечной палочки, что представляется важным для понимания патогенетического действия препаратов Постеризан и Постеризан форте, нашедших свое широкое применение в лечении геморроя. На основании проведенного анализа был сделан вывод о реализации вышеупомянутых эффектов через сложные многовариантные и взаимодополняющие взаимодействия рецепторов клеток аноректальной области с микробными компонентами: NOD-лигандами, метаболитами, ферментами, белками теплового шока и нуклеиновыми кислотами, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов колоноцитами, клетками анодермы, врожденного и приобретенного иммунитета, нейронами подслизистого сплетения в области транзитного эпителия, а также и эндотелием геморроидального сплетения. На основании современных концепций можно считать, что биологически активные компоненты БКС *E.coli* препарата Постеризан способны оказывать как положительные местные, так и системные эффекты, что углубляет понимание и обоснованность его применения при геморроидальной болезни. Эффективность терапии препаратами Постеризан и Постеризан форте подтверждается их применением в реальной клинической практике согласно показаниям как в качестве консервативной терапии, так и после оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** Постеризан, геморроидальная болезнь, бактериальная культуральная суспензия, *E.coli*, эффективность, репарация.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Исаков Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7510-7537>

Царьков П.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Маркарьян Д.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Гарманова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Казаченко Е.А. — <https://orcid.org/>

Кнорринг Г.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>

**Автор, ответственный за переписку:** Исаков Д.В. — e-mail: [issakovd71@gmail.com](mailto:issakovd71@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Исаков Д.В., Царьков П.В., Маркарьян Д.Р., Гарманова Т.Н., Казаченко Е.А., Кнорринг Г.Ю. Возможности использования препаратов суспензии культуры бактерий *E.coli* в лечении геморроя в свете современных концепций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;5:96-102. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005196>

??

© D.V. ISAKOV<sup>1,2</sup>, P.V. TSARKOV<sup>3</sup>, D.R. MARKARYAN<sup>3</sup>, T.N. GARMANOVA<sup>3</sup>, E.A. KAZACHENKO<sup>3</sup>, G.YU. KNORRING<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Hemorrhoidal disease is the most common proctologic disease and the search for new treatment methods, as well as an in-depth understanding of the mechanisms underlying effects of well-known agents on disease pathogenesis still remain relevant.

There have been long recognized the effects of the *E.coli* bacterial culture suspension (BCS) as a therapeutic means eliciting decreased exudation during inflammation, wound healing, tissue regeneration, and stimulated immunity. Here, based on recent findings related to innate and adaptive immune cells, we set out to present mechanisms accounting for some effects coupled to commensal bacteria, particularly inactivated *E.coli* BCS, which are important for understanding pathogenesis-related action of drug Posterisan and Posterisan forte, and outline their broad application in therapy of hemorrhoids. Based on the analysis, it was concluded that such effects are mediated via multi-pronged and complementary interactions between diverse human receptors expressed in the anorectal region cells and microbial components: NOD ligands, metabolites, enzymes, heat shock proteins and nucleic acids, which lead to production of pro-inflammatory cytokines by anodermal colonocytes, innate and adaptive immune cells, neurons in the submucosal plexus covered by transitional zone epithelium, and hemorrhoid plexus endothelium. Based on current concepts, it may be plausible that *E.coli* BCS-derived biologically active components contained in drug Posterisan are capable of exerting both positive local and systemic effects, which extend our understanding and substantiate its use in hemorrhoidal disease. The effectiveness of using Posterisan and Posterisan forte is corroborated by their indications in real-life clinical practice, both as a conservative therapy as well as after surgical interventions.

**Keywords:** *Posterisan, Posterisan forte, hemorrhoidal disease, bacterial culture suspension, E. coli, effectiveness, tissue repair.*

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Isakov D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7510-7537>

Tsarkov P.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Markaryan D.R. — <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Garmanova T.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Kazachenko E.A. — <https://orcid.org/>

Knorr G.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>

**Corresponding author:** Isakov D.V. — e-mail: issakovd71@gmail.com

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Isakov DV, Tsarkov PV, Markaryan DR, Garmanova TN, Kazachenko EA, Knorrin GYu. ?? Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2020;5:96-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005196>

## Введение

Геморроидальная болезнь (ГБ) является наиболее часто встречаемым проктологическим заболеванием с распространенностью около 4,4%, пик заболеваемости приходится на возраст от 45 до 65 лет [1]. Кроме того, специалисты-проктологи отмечают, что 50% населения старше 50 лет хотя бы раз в жизни сталкивались с проявлениями ГБ.

Симптомы ГБ могут совпадать с симптомами других заболеваний аноректальной области, таких как абсцессы, трещины, полипы, воспалительные заболевания кишечника и новообразования аноректальной области. Наиболее распространенным проявлением ГБ является кровотечение из прямой кишки, которое возникает во время или сразу после дефекации. Обычно это незначительная или умеренная примесь крови к калу или следы крови на туалетной бумаге [2—5]. Рецидивирующие обильные кровотечения могут приводить к развитию вторичной железодефицитной анемии. Иногда кровотечение при ГБ может быть столь массивным, что требует срочной госпитализации и переливания крови [6, 7]. Другими симптомами ГБ являются периодически возникающий отек геморроидальных узлов и их выпадение при и после дефекации. Кроме того, пациентов с ГБ беспокоят загрязнение и раздражение кожи перинальной области, зуд и дискомфорт.

При развитии тромбоза наружных геморроидальных узлов возникает острая боль вне зависимости от дефекации. К сожалению, до настоящего момента не разработана единая шкала для оценки выраженности симптомов ГБ [8–10], тем не менее, согласно исследованию HubbLe [11, 12], все больше авторов стараются стандартизировать систему оценки ГБ.

Несмотря на высокую распространенность заболевания, лишь одному из 7 пациентов требуется оперативное лечение, большая часть из них могут справиться с проявлениями ГБ при помощи консервативной терапии. Кроме того, все существующие методы оперативного лечения ГБ имеют хотя и минимальный, но все же риск возможных послеоперационных осложнений, что в совокупности с желанием пациента избежать операции делает консервативное лечение методом выбора.

Одной из основных целей консервативного лечения является изменение образа жизни, в частности сбалансированное питание с достаточным количеством клетчатки и жидкости, что позволяет улучшить консистенцию стула и нивелировать проявления большей части симптомов ГБ. Кроме того, местная терапия ГБ с применением обезболивающих, сосудосуживающих, способствующих регенерации тканей препаратов позволяет в течение длительного времени купировать симптомы ГБ.

## Патогенез заболевания

Геморрой представляет собой изолированное или комбинированное патологическое увеличение наружных и внутренних геморроидальных узлов [13, 14].

Причиной патологического увеличения геморроидальных узлов является острое или хроническое нарушение кровообращения в кавернозных образованиях. Наряду с этим значительную роль играют дистрофические изменения в связочном аппарате геморроидальных узлов [15, 16], а также в общей продольной мышце подслизистого слоя прямой кишки и связке Паркса, удерживающих кавернозные тельца в анальном канале, которые приводят к постепенным, но необратимым смещениям геморроидальных узлов в дистальном направлении и последующему их выпадению из анального канала [16].

Нарушение кровообращения влечет за собой полнокровие геморроидальных сплетений с частыми кровотечениями и тромбозом, что, в свою очередь, обуславливает развитие воспалительных реакций с участием различных типов тканевых клеток [16]. Внутренний геморрой формируется из внутреннего геморроидального сплетения, находящегося в подслизистом слое транзитного эпителия, который состоит из типичного ректального столбчатого эпителия, неороговевающего многослойного кожного эпителия [16, 17] с повышенным содержанием маркеров повреждения клеток (интерлейкин (ИЛ) 33) и пролиферации [18], а также про- и противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Трег).

Следовательно, патогенетически обосновано применение препаратов, способных купировать развивающееся воспаление

и стимулировать регенерацию, предполагающую как общее восстановление целостности ткани, так и ее перестройку [19].

### Патогенетические механизмы действия бактериальной культуральной суспензии *Escherichia coli*

Хорошо известно, что препараты, содержащие компоненты микробного происхождения, обладают рядом положительных свойств, которые могут способствовать купированию воспалительной реакции при внутреннем (и наружном) геморрое, опосредованной клетками врожденного и приобретенного иммунитета.

Эффекты бактериальной культуральной суспензии (БКС) *E. coli* как лечебного агента (уменьшение экссудации при воспалении, реализация эффекта ранозаживления, активации регенерации тканей, стимуляция иммунитета) реализуются через различные рецепторы клеток человека, взаимодействующих с микробными компонентами: NOD-лиганды, метаболиты, ферменты, белки теплового шока и нуклеиновые кислоты, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов как колоноцитами, клетками анодермы, врожденного и приобретенного иммунитета, нейронами подслизистого сплетения в области транзитного эпителия, так и эндотелием геморроидального сплетения.

Важно, что взаимодействие с комменсальной *E. coli* устанавливается на ранних сроках после рождения, она обнаруживается у 61% и почти у 100% детей в возрасте 2 и 6 мес [20], а также пожизненно представлена в кишечнике у взрослых [21], что способствует естественной активации *E. coli*-специфических Трег при применении Постеризана [22].

Проникновение компонентов препарата Постеризан при интраректальном введении осуществляется благодаря их физико-химическим свойствам, включая низкую молекулярную массу [23], и опосредовано следующими механизмами: 1) адсорбцией колоноцитами, 2) трансцеллюлярным и 3) парацеллюлярным транспортом, 4) транспортом через антигенные проходы, ассоциированные с бокаловидными клетками, 5) захватом дендритными клетками (ДК) через выпячивание отростков в просвет кишечника (также показано и для клеток Лангерганса кожи); причем два последних пути преимущественно используются для транспорта комменсальных бактерий, или симбионтов, или их компонентов [24]. Большинство метаболитов БКС *E. coli* относятся к низкомолекулярным веществам (менее 600 Да) [25], благодаря чему они проникают в межклеточные пространства и далее — в кровь и лимфу и способны оказывать различные эффекты через клеточные рецепторы, включая иммуномодуляцию и влияние на цитокиновую сеть [23—26].

К числу рецепторов, способных распознавать компоненты *E. coli* препарата Постеризан, также относятся цитозольные сенсорные рецепторы NOD1 и NOD2 (белок-1/2, содержащий нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации), специфичные к компонентам пептидогликана большинства грамотрицательных и ряда грамположительных бактерий, что приводит к активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B и синтезу различных факторов в клетках организма в зависимости от их типа [27]. Биологически активные компоненты, сохраненные в стенке бактерий *E. coli* препарата Постеризан [28], позволяют обоснованно считать, что одним из механизмов действия препарата являются эффекты, прямо и/или косвенно опосредованные NOD-зависимой активацией различных типов (рис. 1) эпителиальных клеток толстого кишечника (колоноцитов) [29], а также иммунных клеток и нейронов, непосредственно иннервирующих слизистую оболочку, в частности, в случае внутреннего геморроидального сплетения, в виде подслизистого нервного сплетения.

Все это позволяет обоснованно считать, что NOD1- и NOD2-агонисты препарата Постеризан могут влиять на клетки с различной активностью. На фоне вялотекущего воспалительного процесса при внутреннем (и наружном) геморрое особо важным по его ограничению будут противовоспалительные эффекты, которые могут быть опосредованы следующими типами клеток: колоноциты, Трег, а также толерогенные ДК (тДК), способные секретировать основную противовоспалительный цитокин ИЛ-10 в ответ на действие

NOD1- и NOD2-агонистов. При этом Трег вместе с тДК способны соответственно подавлять активность провоспалительных Т-клеток-эффекторов (Тэфф) и гранулоцитов прямо или опосредованно при контакте с ними. Кроме того, Трег могут индуцировать пролиферацию недифференцированных колоноцитов и последующую регенерацию ткани [30], усиливать выработку слизи и синтез нейроэндокринных факторов, целостность физического барьера за счет синтеза белков плотных контактов и препятствовать липополисахаридзависимой гибели колоноцитов (рис. 2) [31]. Также CD8<sup>+</sup> Т-клетки способны продуцировать ИЛ-10 через активацию NOD2-каскада, усиливая противовоспалительный эффект [32]. Наконец, увеличение потенциала Трег синтезировать ИЛ-10 дополнительно происходит благодаря ИЛ-2, синтезируемого врожденными лимфоидными клетками 3-го типа (ILC3) в ответ на ИЛ-1 $\beta$ , выделяемый макрофагами при их активации NOD2-лигандами [33]. Таким образом, БКС *E. coli* опосредованно может оказывать влияние на активность воспалительных процессов, развивающихся при геморрое и хроническом анально-кожном повреждении [19], воздействуя также через фибробласты и тканевые макрофаги раны, которые не только участвуют в элиминации поврежденных клеток, но и контролируют уровень синтеза факторов роста и цитокинов, т.е. процессов репарации и заживления [34].

Помимо эффектов, опосредованных колоноцитами и другими клетками слизистой оболочки, которые контактируют с люминальными компонентами препарата Постеризан, нельзя исключать и их прямого воздействия на эндотелиальные клетки внутреннего геморроидального сплетения, также содержащих рецепторы NOD1 и NOD2 [35, 36].

Как было отмечено, проникновение компонентов *E. coli* препарата Постеризан происходит благодаря их размеру: плотные контакты между эпителиальными клетками формируют полупроницаемый барьер, позволяющий диффундировать веществам с массой меньше 600 Да парацеллюлярным транспортом [23, 24]. Это определяет влияние компонентов *E. coli* препарата Постеризан на клетки эпителиального и подслизистого слоя. В частности, целый ряд низкомолекулярных метаболитов *E. coli* способен взаимодействовать с различными рецепторами, сопряженными с G-белком (GPR) [25] и широко представленными в различных типах клеток, которые модулируют их активность (см. таблицу).

Следовательно, компоненты *E. coli* препарата Постеризан могут обладать как собственными биологическими эффектами, так и приводить в области контакта к синтезу вторичных цитокинов и других молекул. Наконец, указанные компоненты *E. coli* препарата Постеризан способны оказывать эффекты благодаря всасыванию в систему нижней полой вены и оттоку через грудной лимфатический проток, а также влиять на дофамин- и серотонинергические нервные окончания через оси «кишечник — головной мозг» и «кишечник — спинной мозг» [37], что может приводить к модуляции сосудистого тонуса и активности гладкой мускулатуры кишечника и сосудов [38—40].

В процесс репарации транзитного эпителия также могут вовлекаться и мукозальные инвариантные Т-клетки (МИТ) [41], распознающие низкомолекулярные продукты синтеза витамина В<sub>2</sub> из *E. coli* в комплексе с клеточным МНС-I-подобным белком MR1 и синтезирующие ИЛ-17, который обуславливает последующую продукцию ими как провоспалительных цитокинов, так и белков для репарации и перестройки тканей, указывая тем самым, что процесс заживления реализуется в виде контролируемой реакции.

Таким образом, на основании современных концепций иммунобиологии аноректальной области можно считать, что биологически активные компоненты БКС *E. coli* препарата Постеризан способны оказывать как положительные местные, так и системные эффекты, что углубляет понимание и обоснованность его применения при ГБ. Рассмотрим различные возможные варианты применения препарата Постеризан в клинической практике лечения ГБ.

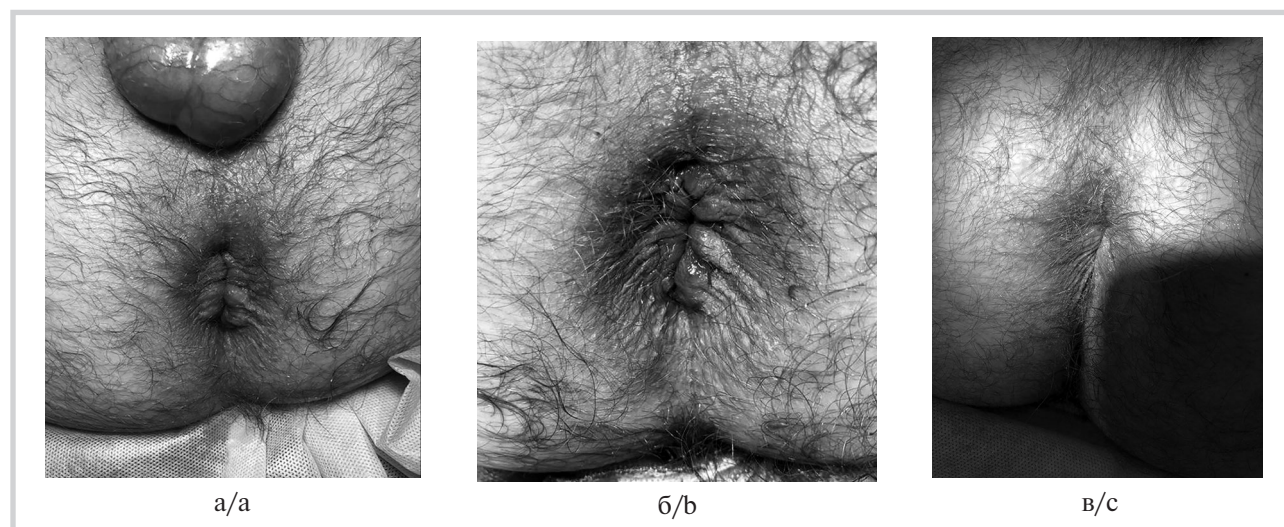
### Применение препарата Постеризан при лечении ГБ в клинической практике

Пациент Р. обратился в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета с жалобами на



**Таблица. Компоненты *E.coli* препарата Постеризан и их воздействие на клетки аноректальной области****Table. ???**

Компонент <i>E.coli</i>	Клеточный рецептор/ тип клетки	Эффект
$\gamma$ -d-глутамил-мезо-диаминопимелиновая кислота	NOD1	Усиление репарации эпителия кишечника Усиление целостности эпителиального барьера через повышение продукции слизи и укрепление межклеточных контактов
Глюкозаминилмурамилдипептид	NOD2	Активация регуляторных Т-клеток Продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 Усиление пролиферации клеток эпителия кишечника
5-(2-оксопропилиденамино)-6-D-рибителиаминоурацил	Активация мукозальных инвариантных Т клеток (МИТ)	Усиление репарации в кишечнике и коже в области переходного эпителия
Бактериальные метаболиты		
9,10-метилентгексакановая кислота	BAI1	Усиление фагоцитоза
3-гидроксиоктановая кислота	GPR109B	Усиление хемотаксиса
Миристиновая кислота	GPR120, GPR132	Подавление воспаления
Пальмитиновая кислота		
Стеариновая кислота		
Тирамин	Серотонинергические рецепторы HTR1A, HTR1B, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2C, HTR5A	Вазоконстрикция Усиление перистальтики кишечника
Триптамин	Дофаминергические рецепторы DRD2, DRD3	Усиление моторики кишечника
Кадаверин	Гистаминовый рецептор HRH4	Усиление продукции провоспалительных цитокинов Т-клетками
Нуклеиновые кислоты, ферменты, белки	Белки RIG-I, STING, TLR9 и др.	Синтез провоспалительных цитокинов и др. эффекты

**Рис. 3. Пациент Р.,**

а — вид до операции; б — вид после проведения оперативного лечения; в — вид через 6 нед после операции.

**Fig. 3. Patient R.,**

a— appearance before surgery; b — appearance after surgery; c — appearance six-weeks post-surgery.

примесь крови к калу практически при каждой дефекации. Считал себя больным в течение 10 лет, когда впервые появились и стали прогрессировать указанные жалобы. Пациент неоднократно обращался за медицинской помощью, получал консервативное лечение с временным эффектом. При пальцевом осмотре определялись умеренно увеличенные геморроидальные узлы на 3, 5 и 11 часах условного циферблата мягкоэластичной консистенции, безболезненные при пальпации (рис. 3, а), которые при натуживании не пролабировали и оставляли на перчатке следы крови.

По данным аноскопии: слизистая геморроидальных узлов эрозирована, инъецирована, контактно кровоточива.

Учитывая постоянное наличие примеси крови к калу пациенту до начала лечения было рекомендовано выполнение колоноскопии, по результатам которой заболеваний толстой и прямой кишки не было обнаружено. Таким образом, пациенту был установлен диагноз «хронический геморрой II стадии».

Оптимальным методом лечения в этой ситуации является минимально инвазивное вмешательство в объеме лазерной вапоризации внутренних геморроидальных узлов с одномоментной их дезартеризацией, что и было предложено пациенту. Интраоперационно при ревизии анального канала у пациента определялись увеличенные внутренние геморроидальные узлы на 3, 5 и 11 часах

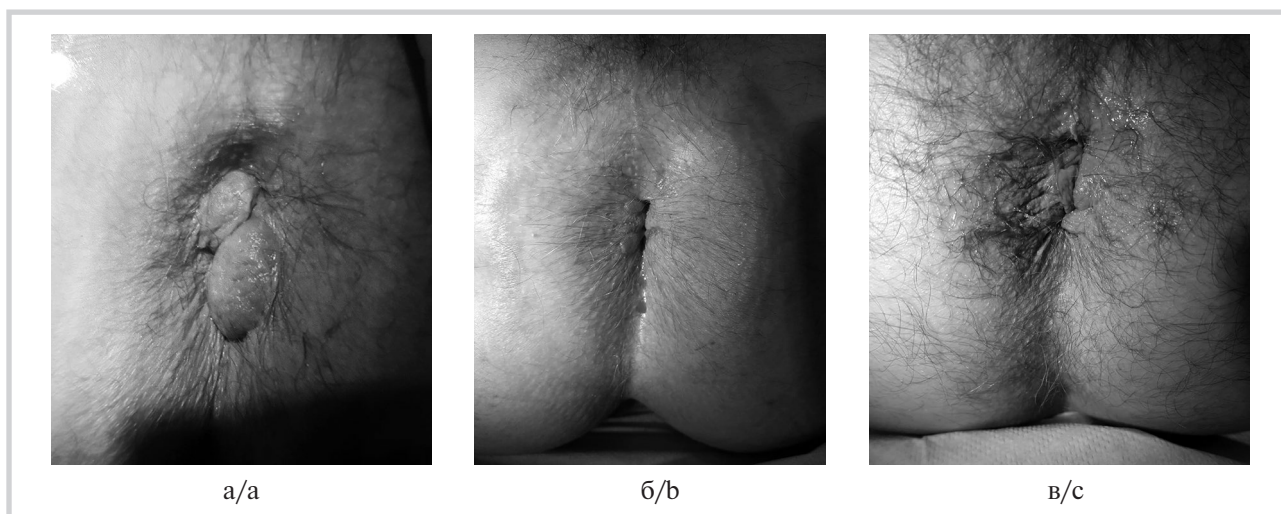


Рис. 4. Пациент Д.,

а — вид до операции; б — вид через 1 нед после операции; в — вид через 4 нед после операции.

Fig. 6. Patient D.

a — appearance before surgery; b — appearance one-week post-surgery; c — appearance four-week post-surgery.

условного циферблата, у каждого узла при пальпации четко определялась питающая артерия. Пациенту была выполнена дезартеризация геморроидальных узлов и лазерная вапоризация узлов, на каждый узел было дано 4 импульса по 3 с мощностью 8 Вт (рис. 3, б). Проведенное оперативное лечение предполагает возникновение отека, асептического воспаления геморроидальных узлов в послеоперационном периоде, поэтому после операции пациенту было назначено лечение в объеме средств для нормализации стула, обезболивающих препаратов и местно — препарат Постеризан Форте в виде свечей в течение 7 сут. При контрольном осмотре через 7 сут после операции было отмечено устранение отека тканей и видимых признаков воспалительной реакции. Пациент предъявлял жалобы на слабый болевой синдром с тенденцией к исчезновению, чувство тяжести в области заднего прохода. При пальцевом осмотре геморроидальные узлы были несколько увеличены, безболезненны при пальпации, на перчатке следов крови не оставалось. Для продолжения стимуляции и поддержания регенерации ткани геморроидальных узлов пациенту было назначено местное применение свечей Постеризан в течение 3 нед. Согласно имеющимся данным, срок реализации эффекта лазерной вапоризации геморроидальных узлов составляет от 4 до 6 нед, поэтому контрольный осмотр пациент был назначен через 6 нед от момента операции. При повторном визите пациент отмечал полное исчезновение болевого синдрома, примеси крови к калу, был полностью удовлетворен проведенным лечением. Геморроидальные узлы не были увеличены (рис. 3, в), были безболезненны при пальпации, по данным аноскопии слизистая геморроидальных узлов не была изменена.

Пациент Д. обратился в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского Университета с жалобами на примесь крови к калу, боль при дефекации, ощущение наличия инородного тела в области заднего прохода, выпадение геморроидальных узлов, требующее ручного вправления. Пациент считал себя больным в течение 5 лет, ему периодически проводилось консервативное лечение с временным положительным эффектом. При пальцевом осмотре у пациента определялись увеличенные внутренние и соответствующие им наружные геморроидальные узлы на 5 и 11 часах условного циферблата, увеличенный внутренний геморроидальный узел на 7 часах условного циферблата (рис. 4, а). Указанные геморроидальные узлы пролабировали из анального канала при натуживании, при аноскопии слизистая геморроидальных узлов была отечна, инъецирована. Ранее пациенту по его собственной инициативе была выполнена колоно-

скопия, заболеваний толстой и прямой кишки не было выявлено. У пациента был диагностирован хронический комбинированный геморрой IV стадии. С пациентом обсуждали все возможные варианты лечения и было принято решение о проведении радикального хирургического лечения в объеме геморроидэктомии. Выбор основывался на ведущей жалобе пациента на выпадение геморроидальных узлов, значительном размере внутренних и наружных геморроидальных узлов. После стандартного предоперационного обследования пациенту была выполнена открытая геморроидэктомия по Миллган—Моргану комплексов геморроидальных узлов на 5, 7 и 11 часах условного циферблата. Лекарственная терапия в раннем послеоперационном периоде у пациента проводилась по стандартной схеме, принятой в клинике, и включала в себя препараты для нормализации стула, системное и местное обезболивание, препарат Постеризан форте с гидрокортизоном для снятия отека, уменьшения воспаления и стимуляции регенерации тканей. При контрольном визите через 7 сут после операции пациент предъявлял жалобы на умеренно выраженный болевой синдром при дефекации, примесь сукровичного отделяемого к калу. При осмотре у пациента в области послеоперационных ран отмечались значительные разрастания грануляционной ткани, контактно кровоточивые, болезненные при пальпации (рис. 4, б). В дальнейшем в послеоперационном периоде для стимуляции и нормализации процесса регенерации тканей пациенту была назначена мазь Постеризан на срок 3 нед с контрольным осмотром через 14 и 30 сут. Через 4 нед после операции у пациента наблюдались полная эпителизация в области послеоперационной раны, купирование болевого синдрома и отсутствие примеси крови к калу (рис. 4, в). Пациент был полностью удовлетворен проведенным лечением.

## Заключение

Эффекты БКС *E.coli* как лечебного агента, применяемого для местной терапии ГБ, а именно уменьшение экссудации при воспалении, реализация ранозаживления, регенерация тканей, стимуляция иммунитета, подтверждены на практике. Опираясь на данные последних научных открытий в области активации врожденного и приобретенного иммунитета, можно говорить о разнообразном патогенетическом действии препаратов Постеризан и Постеризан форте, содержащих БКС *E.coli*. На основании проведенного анализа был сделан вывод о реализации этих эффектов через сложные многофакторные и взаимодополняющие взаимодействия рецепторов клеток

человека аноректальной области с микробными компонентами: NOD-лигандами, метаболитами, ферментами, белками теплового шока и нуклеиновыми кислотами, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и факторов регенерации колоноцитами, клетками анодермы, врожденного и приобретенного иммунитета, нейронами подслизистого сплетения в области транзитного эпителия, а также и эндотелием геморроидального сплетения. На основании современных концепций можно считать, что биологически активные компоненты БКС *E.coli* препарата Постеризан способны оказывать как положительные местные, так и системные эффекты, что углубляет понимание и обоснованность его применения при ГБ. Эффективность применения Постеризана и Постеризана форте подтверждается применением препаратов согласно показаниям в реаль-

ной клинической практике как в качестве консервативной терапии, так и после оперативных вмешательств.

**Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Ацино Рус».**

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Д.В. Исаков, Т.Н. Гарманова, П.В. Царьков, Г.Ю. Кнорринг

Сбор и обработка материала — Д.В. Исаков, Т.Н. Гарманова

Написание текста — Д.В. Исаков, Т.Н. Гарманова, Д.Р. Маркарян, Г.Ю. Кнорринг

Редактирование — Д.В. Исаков, П.В. Царьков

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gallo G, Sacco R, Sammarco G. *Epidemiology of hemorrhoidal disease*. In: Ratto C, Parello A, Litta F (eds). *Hemorrhoids Coloproctology*. Cham: Springer; 2018.
- Idrees JJ, Clapp M, Brady JT, Stein SL, Reynolds HL, Steinhagen E. Evaluating the accuracy of hemorrhoids: comparison among specialties and symptoms. *Dis Colon Rectum*. 2019;2:867-871.
- Sengupta N, Tapper EB, Feuerstein JD. Early Versus delayed colonoscopy in hospitalized patients with lower gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:352-359.
- Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, Hernán MA, McFadden E, Sunde A, Kalager M, Dekker E, Lansdorp-Vogelaar I, Garborg K, Rupinski M, Spaander MC, Bugajski M, Hoie O, Stefansson T, Hoff G, Adami HO; Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) Study Group. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):894-902. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.0960>
- Mehanna D, Platell C. Investigating chronic, bright red, rectal bleeding. *ANZ J Surg*. 2001;71:720-722.
- Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376:1054-1063.
- Aoki T, Hirata Y, Yamada A, Koike K. Initial management for acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2019;25:69-84.
- Pucher PH, Qurashi M, Howell AM, Faiz O, Ziprin P, Darzi A, Sodergren MH. Development and validation of a symptom-based severity score for haemorrhoidal disease: the Sodergren score. *Colorectal Dis*. 2015;17(7):612-618. <https://doi.org/10.1111/codi.12903>
- Nyström PO, Qvist N, Raahave D, Lindsey I, Mortensen N; Stapled or Open Pile Procedure (STOPP) trial study group. Randomized clinical trial of symptom control after stapled anorectomy or diathermy excision for haemorrhoid prolapse. *Br J Surg*. 2010;97:167-176.
- Rørvik HD, Styr K, Ilum L, McKinstry GL, Dragesund T, Campos AH, Brandstrup B, Olaison G. Hemorrhoidal disease symptom score and short health scaleHD: new tools to evaluate symptoms and health-related quality of life in hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(3):333-342. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001234>
- Lee MJ, Morgan J, Watson AJM, Jones GL, Brown SR. A validated severity score for haemorrhoids as an essential prerequisite for future haemorrhoid trials. *Tech Coloproctol*. 2019;23:33-41.
- Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, Biggs K, Shephard N, Wailoo AJ, Bradburn M, Alshreef A, Hind D. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10042):356-364. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30584-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30584-0)
- Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Справочник колопроктолога*. М.: Литтерра; 2012. Shelygin YuA, Blagodarny LA. *Coloproctology reference textbook*. Moscow: Litterra; 2012. (In Russ.)
- Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Геморрой*. М.: Литтерра; 2010.
- Vorobyev GI, Shelygin YuA, Blagodarny LA. *Hemorrhoids*. Moscow: Litterra; 2010. (In Russ.)
- Генри М., Свощ М. *Колопроктология и тазовое дно*. М.: Медицина; 1988. Genri M, Svosh M. *Coloproctology and pelvic floor*. Moscow: Meditsina; 1988. (In Russ.)
- Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(3):264-272. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0355>
- Yang HK. *The pathophysiology of hemorrhoids*. In: Yang HK (ed.) *Hemorrhoids*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- McNairn AJ, Guasch G. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. *Eur J Dermatol*. 2011;21(Suppl 2):21-28. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1267>
- Кнорринг Г.Ю. Обоснование и опыт применения мазей с иммуномодулирующими свойствами при геморрое и анальных трещинах. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019;1(2):124-130. Knorring GYu. Justification and experience of using immunomodulatory ointments in hemorrhoids and anal fissures. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1(2):124-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-124-130>
- Nowrouzian F, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, Aberg N, Wold AE, Adlerberth I. Escherichia coli in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage. *Pediatr Res*. 2003;54(1):8-14.
- Conway T, Cohen PS. Commensal and Pathogenic Escherichia coli Metabolism in the Gut. *Microbiol Spectr*. 2015;3:3. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014>
- Rabe H, Lundell A, Adlerberth I, Rudin A, Wold AE. Escherichia coli expands the proportion of helios+ natural CD25+CD127low/neg regulatory T cells in newborn children. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 1):A1-A93. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201232.1>
- Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, Kulkarni DH, Kassel R, Newberry RD. Antibiotics promote the sampling of luminal antigens and bacteria via colonic goblet cell associated antigen passages. *Gut Microbes*. 2017;8(4):400-411. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1299846>
- Ménard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol*. 2010;3(3):247-259. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.5>
- Colosimo DA, Kohn JA, Luo PM, Piscotta FJ, Han SM, Pickard AJ, Rao A, Cross JR, Cohen LJ, Brady SF. Mapping Interactions of Microbial Metabolites with Human G-Protein-Coupled Receptors. *Cell Host Microbe*. 2019;26(2):273-282.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.07.002>
- Мазуров В.И., Лиля А.М., Столов С.В., Клишко Н.Н., Глазано-ва Т.В., Кнорринг Г.Ю. Иммунологические аспекты применения



- системной энзимотерапии. *Цитокины и воспаление*. 2002;1(2): 169-170.
- Mazurov VI, Lila AM, Stovol SV, Klimko NN, Glazanova TV, Knorring GYu. Immunological aspects of systemic enzyme therapy. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002;1(2):169-170. (In Russ.)
27. Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. 2014;41(6):898-908.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.010>
  28. Barthold E, Bayer M, Maasch HJ. Escherichia coli as a biologically active ingredient of suppositories. Solid phase extraction and quantification in a double antibody ELISA. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):102-108.
  29. Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, Jagielowicz M, Aulicino A, Lagerholm C, Davis S, Kinchen J, Chen HH, Alham NK, Ashley N, Johnson E, Hublitz P, Bao L, Lukomska J, Andev RS, Björklund E, Kessler BM, Fischer R, Goldin R, Koohy H, Simmons A. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*. 2019;567(7746):49-55.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-0992-y>
  30. Whibley N, Tucci A, Powrie F. Regulatory T cell adaptation in the intestine and skin. *Nat Immunol*. 2019;20(4):386-396.  
<https://doi.org/10.1038/s41590-019-0351-z>
  31. Ferrand A, Al Nabhani Z, Tapias NS, Mas E, Hugot JP, Barreau F. NOD2 Expression in Intestinal Epithelial Cells Protects Toward the Development of Inflammation and Associated Carcinogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(2):357-369.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.009>
  32. Wu X, Lahiri A, Haines GK 3rd, Flavell RA, Abraham C. NOD2 regulates CXCR3-dependent CD8+ T cell accumulation in intestinal tissues with acute injury. *J Immunol*. 2014;192(7):3409-3418.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302436>
  33. Zhou L, Chu C, Teng F, Bessman NJ, Goc J, Santosa EK, Putzel GG, Kabata H, Kelsen JR, Baldassano RN, Shah MA, Sockolow RE, Vivier E, Eberl G, Smith KA, Sonnenberg GF. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature*. 2019;568(7752):405-409.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1082-x>
  34. Александрова М.В., Радченко В.В., Липкин В.М. Инактивированная бактериальная культуральная суспензия *E. coli* — действующий компонент фармакологических препаратов. *Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы*. 2014;2:11.
  - Aleksandrova MV, Radchenko VV, Lipkin VM. Inactivated *E. coli* bacterial culture suspension as active component in pharmacological preparations. *Ratsional'noe pitanie, pishchevye dobavki i biostimulyatory*. 2014;2:11. (In Russ.)
  35. Oh HM, Lee HJ, Seo GS, Choi EY, Kweon SH, Chun CH, Han WC, Lee KM, Lee MS, Choi SC, Jun CD. Induction and localization of NOD2 protein in human endothelial cells. *Cell Immunol*. 2005;237(1):37-44.
  36. Gatheral T, Reed DM, Moreno L, Gough PJ, Votta BJ, Sehon CA, Rickard DJ, Bertin J, Lim E, Nicholson AG, Mitchell JA. A key role for the endothelium in NOD1 mediated vascular inflammation: comparison to TLR4 responses. *PLoS One*. 2012;7(8):e42386.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042386>
  37. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity*. 2017;46(6):910-926.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>
  38. Jodal M, Lindgren O. *Neurohormonal control of gastrointestinal blood flow*. In: Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System I. Washington DC: American Physiological Society; 1989.
  39. Nakamori H, Naitou K, Sano Y, Shimaoka H, Shiina T, Shimizu Y. Exogenous serotonin regulates colorectal motility via the 5-HT2 and 5-HT3 receptors in the spinal cord of rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:3.  
<https://doi.org/10.1111/nmo.13183>
  40. Naitou K, Nakamori H, Shiina T, Ikeda A, Nozue Y, Sano Y, Yokoyama T, Yamamoto Y, Yamada A, Akimoto N, Furue H, Shimizu Y. Stimulation of dopamine D2-like receptors in the lumbosacral defaecation centre causes propulsive colorectal contractions in rats. *J Physiol*. 2016;594(15):4339-4350.  
<https://doi.org/10.1113/JP272073>
  41. Leng T, Akther HD, Hackstein CP, Powell K, King T, Friedrich M, Christoforidou Z, McCuaig S, Neyazi M, Arancibia-Cárcamo CV, Hagel J, Powrie F; Oxford IBD Investigators, Peres RS, Millar V, Ebner D, Lamichane R, Ussher J, Hinks TSC, Marchi E, Willberg C, Klenerman P. TCR and Inflammatory Signals Tune Human MAIT Cells to Exert Specific Tissue Repair and Effector Functions. *Cell Rep*. 2019;28(12):3077-3091.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.050>

Поступила  
Received  
Принята к печати  
Accepted