

## ДИАГНОСТИКА ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

<sup>1</sup>Кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (861) 268-68-50.

<sup>2</sup>Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8 (918) 870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru

По результатам иммунологических, биохимических исследований сыворотки крови и ротовой жидкости у 92 детей с аутоиммунным сахарным диабетом в период сменного прикуса исследованы клеточные, гуморальные звенья иммунитета и установлена сбалансированность костного метаболизма на различных стадиях компенсации эндокринопатии. Данные сопоставлены с аналогичными параметрами 48 детей I–II группы здоровья. Полученные результаты позволяют утверждать, что при увеличении степени тяжести патологии у детей с аутоиммунным сахарным диабетом наблюдается существенное ослабление восстановительных процессов костной ткани, развитие местного иммунодефицитного состояния, депрессия клеточного звена иммунитета при наличии выраженных иммунометаболических расстройств.

**Ключевые слова:** аутоиммунный сахарный диабет, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, костный метаболизм, детское население, ротовая жидкость.

**L. G. IVCHENKO<sup>1</sup>, D. A. DOMENYUK<sup>2</sup>**

DIAGNOSIS IMMUNOPATOLOGICHESKIH DISORDERS IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE I

<sup>1</sup>Department of fundamental and clinical biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4, Sedina Street, Krasnodar, Russia 350063; tel. 8 (861) 268-68-50,

<sup>2</sup>department of general practice dentistry and child dentistry, Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 310, Mira Street, Stavropol, Russia, 355017; tel. 8 (918) 870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru

According to the results of immunological, biochemical studies of blood serum and oral fluid in 92 children with autoimmune diabetes mellitus in the period of the mixed occlusion investigated the cellular, humoral links of immunity and established the balance of bone metabolism at various stages of compensation endocrinopathy. Data were compared with similar parameters 48 children of I–II health groups. The obtained results allow asserting that with increasing severity of disease in children with autoimmune diabetes mellitus there is a significant weakening of the recovery processes of bone tissue, the development of local immunodeficiency, depression of cellular immunity in the presence of pronounced immunometabolic disorders.

**Keywords:** autoimmune diabetes, humoral immunity, cellular immunity, bone metabolism, number of children, oral liquid.

Сахарный диабет первого типа (СД I типа) является наиболее тяжелой формой эндокринной патологии, развивающейся, преимущественно, у лиц молодого возраста. Присущее для данного заболевания нарушение всех видов обмена веществ (в основном, углеводного) приводит к возникновению патологических изменений со стороны практически всех органов и систем организма [23]. Все чаще СД I типа диагностируется у детей первых лет жизни, при этом распространенность специфических осложнений уже в детском возрасте достаточно высока. Выявлено, что в наибольшей степени у данной категории пациентов манифестация и прогрессирование обусловлены выраженной нестабильностью углеводного обмена,

приводящей к продолжительной, сложно корригируемой декомпенсации, даже на фоне адекватной заместительной терапии [8].

Численность больных СД в мире за последние десять лет увеличилась более чем в два раза и к концу 2015 года достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF) к 2040 году СД будет страдать 642 млн. человек. Стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции ООН 61/225 от 20.12.2006 о сахарном диабете, а в 2011 году – Политической декларации ООН, обращенной к национальным системам здравоохранения с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неин-

фекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД, как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2016 г. на диспансерном учете состоит 4,35 млн. человек (3,0 % населения), из них у 6 % (255 тыс.) диагностирован СД I типа. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи эндокринопатии. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50 % случаев СД, что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остаются не диагностированными и не получают лечения, имея высокий риск развития осложнений [28]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что СД у детей протекает существенно тяжелее, чем у взрослых. Пик заболеваемости СД I типа у детей приходится на ранний пубертатный период. Болезнь протекает латентно в течение нескольких лет, а проявления возникают при полном истощении функциональных возможностей поджелудочной железы. СД I типа зачастую манифестирует выраженным кетоацидозом [24], коматозным состоянием, и уже при первичном обследовании выявляются жировой гепатоз, тиреоидит, почечные дисфункции. Тяжелые острые и хронические специфические осложнения, их сочетание с инфекционными процессами и поражением других эндокринных желез приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [27].

Значительная распространенность, прогрессирующий рост заболеваемости эндокринопатии, продолжительное течение, высокая частота развития и тяжесть осложнений (цереброваскулярных, сердечно-сосудистых [22, 29], патологии органа зрения), ранняя инвалидизация больных в наиболее социально активном периоде жизни, сокращение качества и продолжительности жизни, высокая смертность (третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований), существенные экономические затраты на дорогостоящее лечение осложнений и реабилитацию больных, инвалидов при необходимости непрерывного совершенствования системы специализированной помощи позиционируют СД как важнейшую медико-социальную и экономическую проблему современного общества [2, 36].

Целесообразность планирования лечебно-диагностических мероприятий при стоматологической патологии у детей с позиций подхода к организму как к единому целому очевидна [3, 6, 7, 18, 20]. Достоверно установлено, что состояние стоматологического статуса, физиологическая резистентность твердых тканей зубов и пародонта, а также

морфофункциональные сдвиги в системе гуморального и местного иммунитета ротовой полости рта при СД I типа адекватно отображают тяжесть гомеостатических, иммунологических, метаболических, нейрорегуляторных и гемодинамических нарушений, происходящих в макроорганизме [1]. Работами исследователей доказано наличие тесной взаимосвязи поражений органов и тканей полости рта с дисфункцией инсулярного аппарата, причем интенсивность проявлений СД I типа у детей в полости рта колеблется от состояния почти полной компенсации до тяжелой степени нарушений [9].

Из всех изученных заболеваний наиболее тесно с лабораторно-диагностическими исследованиями связан именно СД, т. к. базируясь на лабораторные данные, устанавливают диагноз этой эндокринопатии, назначают и корректируют лечение, уточняют наличие вероятных осложнений, оценивают своевременность и эффективность профилактических мероприятий [4, 32].

Высокая распространенность СД I типа у детей при необходимости регулярного забора крови для анализов, а также увеличение числа трансмиссивных заболеваний определяют актуальность исследований, направленных на целесообразность внедрения перспективных, неинвазивных диагностических методов [31]. С этой позиции интересным объектом для изучения является ротовая жидкость. Через поток макро- и микронутриентов, вдыхаемого воздуха, воды, ротовая жидкость обеспечивает связь макроорганизма с внешней средой. Поступающие в ротовую жидкость из внутренней среды биорегуляторы, итермедиаты и конечные продукты обмена обеспечивают ее интегративную и гомеостатическую функцию, а входящие из слюнных желез, сыворотки крови и тканей полости рта белки, липиды, углеводы, ферменты, гормоны, минеральные вещества позволяют определять их биологическую активность даже при минимальных концентрациях [10, 13, 15, 33]. Систематизируя данные, необходимо выделить преимущества саливодиagnostики перед рутинными методами лабораторного анализа крови: высокая информативность, простота и удобство забора неограниченного объема материала в физиологических условиях, безболезненность, доступность, атравматичность, безопасность получения для здоровья пациента и медицинского персонала, изучение показателей при скрининговых обследованиях, мониторинг и использование обследуемыми экспресс-анализов для самоконтроля, экономическая целесообразность [11, 12, 14, 30, 34, 35].

Комплексное изучение ротовой жидкости показало, что она может быть рассмотрена в качестве трансудата плазмы, которая содержит аналогичный диапазон иммуноглобулинов, обуславливая, тем самым, возможность тестирования в ней специфических антител [16]. Лизоцим, относящийся к неспецифическим гуморальным факторам

иммунной защиты полости рта, действует в качестве агрегирующего агента, разрывая связи между компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий и способствуя аутолизису бактерий [5, 17, 19, 26].

В доступных литературных данных сведения о состоянии гуморального, клеточного иммунитета у детей с СД I типа в зависимости от длительности (стадии компенсации) заболевания единичны и имеют разрозненный характер. Углубленное изучение иммунологических (IgA, IgM, IgG, sIgA, активность лизоцима), биохимических (Т-лимфоциты СД<sub>3</sub>, СД<sub>4</sub>, СД<sub>8</sub>, СД<sub>25</sub> фенотипа, β-Cross-Laps, остеокальцин) гематологических и слюварных параметров у детей с СД I типа позволит детализировать ранние диагностические критерии эндокринопатии, установить обладающие прогностической ценностью параметры клеточного и гуморального звеньев иммунитета, объективно оценить выраженность дисбаланса компонентов общего иммунитета и взаимодействующих с ним неспецифических факторов, а также повысить значимость ротовой жидкости в качестве объекта неинвазивной диагностики аутоиммунного СД.

**Цель исследования** – по результатам иммунологических, биохимических исследований сыворотки крови и ротовой жидкости у детей с аутоиммунным сахарным диабетом изучить выраженность иммунометаболических расстройств в период сменного прикуса на различных стадиях компенсации заболевания.

### Материалы и методы исследования

Исследования с участием детей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., ст. 24 Конституции РФ, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 и этическим стандартам Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005). Все клинические и лабораторно-диагностические исследования детей проводились после информированного согласия родителей (опекунов).

Материалом лабораторно-диагностических и клинических исследований являлись результаты обследования 140 детей в возрасте от 7 до 12 лет. Данная возрастная категория, согласно периодам развития ребенка после рождения (А.Ф. Тур, 1955) и формирования зубочелюстной системы, относится к III периоду функционального становления зубочелюстно-лицевой системы – раннему (7-9 лет) и позднему (9–12 лет) сменному прикусу (V период по схеме А.Ф. Тура) [25]. Все обследо-

ванные были разделены на две группы. Группы сравнения составили 48 практически здоровых детей (I–II группа здоровья объединенных, согласно рекомендациям Ю.Е. Вельтищева (1994), в единую группу) [24]. Диагноз «здоров» поставлен по результатам заключения врача-педиатра. Основную группу (92 человека) составили дети с диагнозом «СД I типа», проходящие лечение в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филлипского» г. Ставрополя и ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая клиническая больница» г. Краснодара в период с 2010 по 2016 год.

Пациенты основной группы, в зависимости от степени компенсации эндокринопатии, разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 53 человек (57,6 %) с диагнозом «СД I типа» в стадии компенсации. Вторая подгруппа включала в себя 39 человек (42,4 %) с диагнозом «СД I типа» в стадии декомпенсации. Согласно данным клинической истории болезни детей с СД I типа у 26 человек (28,3 %) отмечается давность заболевания до 1 года; у 47 человек (51,1 %) – давность заболевания от 1 года до 5 лет; у 19 человек (20,6 %) – давность заболевания свыше 5 лет (рис. 1).



Рис. 1. Длительность заболевания СД I типа у детей основной группы.

Установлено, что в категории с давностью заболевания СД I типа до 1 года преобладают дети с декомпенсированной формой эндокринопатологии (19 человек – 73,1 %), а компенсированная форма выявлена у 7 детей (26,9 %). Разделение по степени компенсации эндокринопатологии детского населения с диагнозом «СД I типа» на подгруппы базировалось на критериях компенсации углеводного обмена (Дедов И.И., 2007). Показа-

## Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете I типа

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA1c, (%)		6,0–7,0	7,1–7,5	>7,5
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л (мг %)	Гликемия натощак	5,0–6,0	6,1–6,5	> 6,5
		(90–109)	(110–120)	(> 120)
	Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды)	7,5–8,0	8,1–9,0	> 9,0
		(136–144)	(145–160)	(> 160)
Гликемия перед сном		6,0–7,0	7,1–7,5	> 7,5
		(110–126)	(127–135)	(> 135)

тели уровня гликемии фиксировались из клинической истории болезни ребенка (табл. 1).

Диагноз «СД I типа» детям исследуемых групп был поставлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня содержания глюкозы в крови) и клинического обследования врачом-эндокринологом в условиях ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара.

Лабораторные исследования сыворотки крови заключались в определении содержания иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), активности лизоцима, остеокальцина, субпопуляционного состава лимфоцитов: T(CD3+)-лимфоцитов, T(CD4+)-хелперов, T(CD8+)-супрессоров и CD25+-лимфоцитов. Забор крови осуществлялся разовой вакуумной пробиркой для забора крови из локтевой вены в объеме 9 мл. После отделения кровяного сгустка (30 мин инкубации при комнатной температуре) образцы помещали на 45 мин в холодильник. Далее центрифугировали, с помощью пастеровской пипетки отбирали сыворотку и вторично помещали в холодильник, где до проведения исследования хранили в стерильных пластиковых пробирках. Содержание иммуноглобулинов (slgA, IgA, IgM, IgG) оценивали методом простой радиальной диффузии в агаре по G. Mancini, с применением моноспецифических стандартных антисывороток против исследуемых классов иммуноглобулинов (ИГ) при точности измерений 0,003 г/л. Методика проведения: в 100 мл буфера на водяной бане растворяли 1,5 г агара, охлаждали до 48°C и смешивали с антисывороткой. Затем 2 мл смеси наносили пипеткой на нагретое до 35–40 °C предметное стекло. Содержащий антитело золь агара распределялся по поверхности стекла и застывал слоем при толщине 1 мм. Далее, в слое геля на стекле вырезали по 8 лунок и в каждую вносили по 2 мкл раствора антигена. Для определения IgG пластины были выдержаны в течение 24 часов во влажной камере, для определения IgM – в течение 48 часов при комнатной температуре. С помощью линейки Behringwerke измеряли диаметр образовавшихся колец преципитации. Концентрацию ИГ определяли с использованием калибровочных

кривых. Построенный калибровочный график использовался для определения уровня ИГ только в тех образцах, анализ которых проводили одновременно с калибровочными, причем контрольные образцы использовались для проверки достоверности результатов. Результаты анализа считались достоверными в том случае, если содержание ИГ в контрольном образце не выходило за пределы интервалов, указанных на этикетке флакона.

Объективная оценка костной структуры проводилась по результатам количественного содержания остеокальцина в сыворотке крови. Содержание продуцируемого остеообластами остеокальцина устанавливали радиоиммунологическим методом с применением стандартных коммерческих наборов «CIS International» (Франция).

Уровень функционирования клеточного иммунитета оценивали по результатам изучения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8 и CD25. Принцип метода: взаимодействие моноклональных антител, меченных различными флуоресцентными красителями, с поверхностными антигенами лимфоцитов с последующим разделением (дифференциацией) лимфоцитов, связанных на своей поверхности с первым или вторым типом антител. Устанавливали количество (в процентах (%)) и в V=1 мм<sup>3</sup> крови) субпопуляций лимфоцитов на проточном цитофлуориметре EPICS® XL («Beckman Coulter», USA) АК-18044 с применением комбинации моноклональных антител к дифференцировочным маркерам тест-системы «Сорбент» (Россия), меченных FITC и фикоэритрином по стандартной методике, согласно инструкции фирмы-производителя.

Лабораторные исследования НРЖ заключались в определении содержания иммуноглобулинов (slgA, IgA, IgM, IgG), лизоцима, фрагментов распада коллагена I типа (β-Cross-Laps). Забор НРЖ проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натощак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта изотоническим (0,9 %) раствором хлорида натрия. Процедура осуществлялась в течение 5 минут путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку. Объем НРЖ соответствовал 20 мл и более. Пробирку в течение

15 минут центрифугировали при 8000 об/мин и отделяли супернатант (надосадочную жидкость). Супернатант НРЖ переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре  $t=76^{\circ}\text{C}$  (в замороженном состоянии) до начала исследования.

Концентрацию sIgA в НРЖ определяли методом ИФА на твердофазном носителе с использованием набора реагентов для иммуноферментного определения уровня sIgA в биологических жидкостях человека; уровень IgA, IgM, IgG в НРЖ устанавливали методом ИФА на твердофазном носителе с применением набора реагентов для иммуноферментного определения содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови и других биологических жидкостях человека. В работе были использованы тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Активность лизоцима определяли фотонепелометрическим методом (Дорофейчук В.Г., 1968). В основе нефелометрического метода определения лизоцимной активности лежит свойство лизоцима лизировать мукополисахариды клеточных стенок эталонного штамма *Micrococcus lysodeikticus*. Из тест-культуры *m. Lysodeikticus* готовили взвесь в фосфатном буфере  $\text{pH} = 7,2-7,4$ . Далее фильтровали и стандартизировали по ФЭК – 56 при использовании зеленого светофильтра ( $\lambda=540\text{ нм}$ ) в кювете с рабочей длиной 3 мм. При нефелометрии светопропускание исходной взвеси доводили до 20 %. К 1,47 мл приготовленной микробной взвеси добавляли 0,03 мл исследуемого субстрата. Пробирки выдерживали при  $t = +37^{\circ}\text{C}$  в течение 60 минут и проводили нефелометрию при тех же условиях, которые соблюдали при стандартизации исходной взвеси. Для определения процента активности лизоцима из процента светопропускания испытуемой взвеси вычитали процент светопропускания исходной микробной взвеси (20 %). Исследуемая слюна разводилась фосфатным буфером в соотношении 1:20.

Выраженность (степень резорбции) костной ткани выявляли по уровню прироста в НРЖ фрагментов распада коллагена I типа ( $\beta$ -Cross-Laps) – продуктов деструкции остеомаатрикса. Определение уровня в НРЖ  $\beta$ -Cross Laps прово-

дили иммуноферментным методом на люминесцентном анализаторе «ELECSYS-2010» («Roche Diagnostics», GmbH Германия) с применением диагностических наборов «Hofman La Roshe» (Швейцария). Параметры: чувствительность – 95 % ДИ; специфичность – 95 % ДИ; прогностическая ценность положительного (отрицательного) результата – 95 % ДИ. Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Достоверность различий между группами ( $p$ ) оценивалась согласно  $t$ -критерия Стьюдента. В некоторых случаях использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции рангов Спирмена). Различия показателей считали значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты проведены с использованием программы STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США), Med Calc (версия 9.3.5.0).

### Результаты исследования и их обсуждение

Научно доказано, что при аутоиммунном СД гипергликемия (нарушение углеводного обмена) модифицирует конформационно-зависимые функции рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток, что существенно снижает или искажает их функциональную деятельность (активность). В связи с тем, что для каждой стадии СД I типа типичен усредненный диапазон установленных величин, нами проведен сравнительный анализ иммунологических показателей сыворотки крови детей основной группы в зависимости от степени компенсации эндокринопатии. Иммунологические показатели, активность лизоцима и содержание остеокальцина в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

Иммунологические показатели и лизоцимная активность в периферической крови у больных с аутоиммунным СД различаются с параметрами здоровых детей (нормы). Изменение уровня активности лизоцима, относящегося к наиболее распространенным ферментам пищеварительного тракта, при различной степени компенсации СД I типа у детей в сыворотке крови статистиче-

Таблица 2

**Иммунологические показатели, активность лизоцима и содержание остеокальцина в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп, (г/л), ( $M \pm m$ ), ( $p \leq 0,05$ )**

Исследуемые параметры	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		стадия компенсации	стадия декомпенсации
Ig A, г/л	1,37±0,31	1,28±0,76	0,71±0,43
Ig M, г/л	1,44±0,53	2,11±0,69	2,08±0,84
Ig G, г/л	11,76±0,28	14,05±2,97	16,54±3,49
Лизоцимная активность, %	31,96±2,78	21,62±2,33	19,1±1,03
Остеокальцин, пг/мл	36,97±0,84	35,06±1,07	31,73±1,66

Таблица 3

## Показатели Т-лимфоцитов в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп ( %), (M±m), (p≤0,05)

Фенотипы лимфоцитов	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		стадия компенсации	мтадия декомпенсации
СД <sub>3</sub>	67,3±1,4	64,8±1,9	55,7±1,3
СД <sub>4</sub>	38,1±0,8	37,6±0,9	32,1±1,1
СД <sub>8</sub>	22,7±0,4	22,1±0,2	18,9±0,9
СД <sub>25</sub>	25,6±0,7	24,4±0,3	17,8±0,2

ски недостоверны. Разнонаправленная динамика иммунологических показателей в сыворотке крови (снижение уровня IgA, активности лизоцима, повышение содержания IgM, IgG) при увеличении степени тяжести СД I типа (фазы декомпенсации углеводного обмена) свидетельствует об усилении антигенной нагрузки и дисбалансе механизмов гуморального иммунитета, что подтверждается результатами других авторов. Необходимо отметить, что в периферической крови детей группы сравнения в период сменного прикуса отклонение от нормы уровня IgM, IgG незначительные, что указывает на сбалансированность гуморального звена иммунитета.

Остеокальцин (витамин К-зависимый неколлагеновый белок костной ткани) располагается, преимущественно, во внеклеточном матриксе кости и составляет около 25 % неколлагенового матрикса. Остеокальцин является высокоинформативным («чувствительным») биохимическим маркером формирования костной ткани и скорости «костного оборота», а изменение его содержания в крови отражает метаболическую активность остеобластов и одонтобластов. Химическая структура остеокальцина, как маркера костеобразования, позволяет ему вступать во взаимодействие с гидроксиапатитом. Остеокальцин синтезируется клетками во время минерализации процесса перестройки костей, поэтому снижение его уровня свидетельствует о нарушении процессов оссификации (окостенения, формирования костной ткани). В связи с тем, что также доказано участие остеокальцина в регуляции процесса резорбции – уменьшение концентрации остео-

кальцина является прогностическим индикатором усиления остеопороза и деминерализации. Можно предположить, что у детей с СД I типа при увеличении степени тяжести эндокринопатии понижение уровня остеокальцина свидетельствует о напряжении механизмов, обеспечивающих процессы реминерализации зубов и костной ткани. Показатели Т-лимфоцитов ( %) в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 3.

Т-лимфоциты – ключевые клетки, инициирующие и регулирующие иммунный ответ. Полученные результаты о выраженном снижении лимфоцитов СД3, СД4, СД8 и СД25 фенотипа у детей с аутоиммунным СД при увеличении степени тяжести эндокринной патологии, свидетельствующие об угнетении (депрессии) клеточной защиты организма (клеточного звена иммунитета), согласуются с научными данными других исследователей.

Базируясь на положении о том, что ротовая жидкость является трансудатом плазмы и адекватным субстратом, отражающим состояние общего гомеостаза, мы исследовали содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), секреторного IgA, а также активность лизоцима (табл. 4).

Научно доказано, что происходящие при аутоиммунном СД в паренхиме слюнных желез по типу гипосаливации воспалительно-дистрофические изменения, провоцируют развитие и определяют острый (стремительный) характер течения инфекционных и дегенеративно-дистрофических поражений тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости. Важно отметить, что

Таблица 4

## Иммунологические показатели и активность лизоцима в нестимулированной ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп (M±m), (p≤0,05)

Исследуемые параметры	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		стадия компенсации	стадия декомпенсации
IgA, мкг/мл	41,29±3,78	26,21±2,44	15,62±1,91
IgG, мкг/мл	19,53±2,84	33,87±4,03	54,16±7,45
IgM, мкг/мл	3,91±0,64	4,62±0,96	6,83±1,78
sIgA, мкг/мл	483,56±51,83	395,31±61,23	138,15±23,06
Лизоцимная активность, %	36,74±2,08	27,26±1,63	25,88±1,81

эпителиоциты слизистой оболочки являются не только механическим барьером для микробных (бактериальных, вирусных) антигенов, но и секретами веществ, затрудняющих проникновение микрофлоры. Причем наиболее значимым механизмом защиты, предполагающим обязательное участие ротовой жидкости, является процесс слущивания эпителия слизистой оболочки. Кроме того, развитие иммуноконфликтной реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа способствует тому, что иммунные механизмы включаются в процесс лизиса тканей пародонтального комплекса и слизистой оболочки. В связи с этим, уровень иммунологических показателей ротовой жидкости, охватывающий сходный диапазон с сывороточными иммуно-

только на снижение биоцидной (антимикробной) защиты слизистой оболочки ротовой полости, но и свидетельствует об активации инфекционно-воспалительных процессов в тканях пародонтального комплекса;

– понижение содержания в НРЖ лизоцима, относящегося к центральным факторам неспецифической защиты организма и являющегося высокочувствительным иммунологическим показателем, доказывает наличие существенного сдвига в системе местного иммунитета полости рта на фоне интенсивного поражения тканей поджелудочной железы.

Концентрация  $\beta$ -Cross-Laps (маркера резорбции) в нестимулированной ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 5.

Таблица 5

### Концентрация $\beta$ -Cross-Laps в нестимулированной ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп, (нг/мл) ( $M \pm m$ ), ( $p \leq 0,05$ )

Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
	стадия компенсации	стадия декомпенсации
0,93 $\pm$ 0,03	1,27 $\pm$ 0,02	2,13 $\pm$ 0,05

глобулинами, объективно отражает закономерные изменения общего гомеостаза. Анализ саливарных иммунологических показателей при снижении степени компенсации эндокринопатии также подтверждает наличие разнонаправленной динамики: уменьшение уровня IgA, sIgA, активности лизоцима при повышении содержания IgM, IgG. С нашей точки зрения, происходящие при усилении степени тяжести течения СД I типа дисрегуляторные расстройства, обусловлены действием следующих патофизиологических механизмов:

– уменьшение содержания IgA в НРЖ обусловлено провоцированием массивного воздействия на макроорганизм различного рода антигенов при неадекватности (несостоятельности) иммунного ответа.

– повышение уровня IgM, IgG в НРЖ имеет компенсаторный характер и свидетельствует о неадекватности местной гуморальной иммунной защиты за счет увеличения спектра и количества патогенной и условно-патогенной микрофлоры, установления сенсбилизации макроорганизма к агрессивным бактериальным факторам, снижения колонизационной резистентности слизистых оболочек, угнетения естественной (нормальной) микрофлоры полости рта;

– резкое снижение в НРЖ концентрации синтезируемого эпителиальными клетками sIgA, обладающего устойчивостью к деструктивному воздействию ферментов слюны и блокирующего взаимодействие эпителиоцитов с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, указывает не

Происходящее при снижении компенсации эндокринопатии в НРЖ у детей с СД I типа статистически значимое увеличение содержания фрагментов коллагена I типа ( $\beta$ -Cross-Laps), сочетающееся со снижением уровня в сыворотке крови основного показателя костной формации – остеокальцина, указывает на различную направленность процессов костного метаболизма, а также несогласованность (разобщение) процессов резорбции и синтеза костной ткани.

Оценка иммунологического статуса по результатам исследования иммунологических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости позволяет утверждать, что у детей с аутоиммунным СД (основная группа) в сравнении со здоровыми детьми (группа сравнения) при снижении компенсации эндокринопатии отмечается разнонаправленная динамика – понижение уровня IgA, активности лизоцима при повышении содержания IgM, IgG. С нашей точки зрения, выявленные нарушения гуморального звена иммунитета у детей с СД I типа указывают на то, что имеющиеся нарушения иммунологической реактивности, связанные с дисбалансом компонентов общего иммунитета и взаимодействующих с ним неспецифических факторов, способствуют развитию иммунодефицита. Полученные нами результаты о выраженном дисбалансе специфических (иммуноглобулины) и неспецифических (лизоцим) факторов общего, местного иммунитета у детей с декомпенсированной формой СД I типа, протекающие на фоне увеличения площади поражения (деструкции  $\beta$ -клеток) поджелудочной железы и существенных дисбио-

тических сдвигах, свидетельствуют о перенапряжении компенсаторно-регуляторных механизмов. Данное состояние целесообразно рассматривать в качестве пускового для развития множественных сопутствующих инфекций, которые, в большинстве случаев, протекают тяжело и часто приводят к формированию (прогрессированию) общесоматических нарушений (осложнений).

Таким образом, у детей с диагнозом «сахарный диабет I типа» выявлен дисбаланс специфических (иммуноглобулины) и неспецифических (лизоцим) факторов общего, местного иммунитета, что свидетельствует о нарушении (сбое) адаптационно-компенсаторных регуляторных механизмов.

Выявленные у детского населения с аутоиммунным сахарным диабетом на различных стадиях компенсации заболевания параллели (прямые корреляционные связи, зависимости) между иммунологическими и биохимическими показателями сыворотки крови и ротовой жидкости, а также статистически достоверная сопоставимость полученных результатов, позволяют использовать ротовую жидкость в качестве информативного, доступного, безопасного для здоровья пациента и медицинского персонала объекта ранней неинвазивной экспресс-диагностики данной эндокринопатии.

По результатам исследования гематологических и саливарных показателей у детей с сахарным диабетом I типа отмечается увеличение содержания  $\beta$ -Cross-Laps (маркера резорбции) при уменьшении концентрации остеокальцина (маркера костной формации), что подтверждает наличие разбалансированности (разобщения) процессов костного ремоделирования за счет несогласованности процессов резорбции (лизиса) и синтеза (восстановления) костной ткани.

Наблюдающееся у детей с аутоиммунным сахарным диабетом при увеличении степени тяжести эндокринной патологии и прогрессивной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы угнетение клеточного иммунитета (снижение лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD25 фенотипа), а также дисбаланс механизмов гуморального иммунитета и взаимодействующих с ним неспецифических факторов в сыворотке крови и ротовой жидкости (снижение уровня sIgA, IgA, активности лизоцима, повышение содержания IgM, IgG) способствует развитию иммунодефицитного состояния.

У детского населения с сахарным диабетом I типа при снижении компенсации заболевания фиксируется уменьшение количества клеток, инициирующих и регулирующих иммунный ответ (Т-лимфоцитов) при увеличении иммуноглобулинов класса M и G. Данная закономерность указывает на то, что во всем наблюдаемом диапазоне продолжительности заболевания (с периода раннего диабета и до декомпенсированной стадии эндокринопатии) аутоиммунный процесс характеризуется в основном гуморальным звеном иммунитета.

Быстро прогрессирующий характер течения и выраженные клинические проявления пародонтита в декомпенсированной стадии у детей с сахарным диабетом I типа обусловлены значительным ослаблением восстановительных (репаративных) процессов костной ткани, развитием локального иммунодефицитного состояния, депрессией (угнетением) клеточного звена иммунитета, а также иммунологическими и метаболическими расстройствами, оказывающими сопряженный (кумулятивный) эффект и усиливающими интенсивность воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонтального комплекса.

Широкое внедрение в медицину современных технологий неинвазивной диагностики сахарного диабета I типа у детей свидетельствует о перспективности и диагностической значимости данных исследований в рамках расширения доступных, информативных, безопасных методов, направленных на снижение риска инфицирования при парентеральных вмешательствах и повышение эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий детскому населению, обеспечивив существенный экономический и медико-социальный эффект.

Хронизации стоматологической патологии и развитию (прогрессированию) воспалительных, аутоиммунных процессов в полости рта способствует выраженная дисиммуноглобулинемия классов IgA, IgM, IgG, а также локальное иммунодефицитное состояние, проявляющееся в иммунометаболической супрессии слизистых оболочек и снижении уровня противоинфекционной защиты полости рта. При разработке клинически обоснованной терапии детей с данной эндокринопатией целесообразно создание (модификация) лечебно-профилактических комплексов, включающих витамины, синбиотики, минералы, сорбенты, адаптогены в виде аппликаций, эликсиров, гелей, мазей, бальзамов, ополаскивателей с выраженным противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным действием. Сочетание специфической (этиотропной, патогенетической) терапии, методов направленной иммунокоррекции, основанной на иммунодиагностике и внедрении современных иммунотропных препаратов, а также использование данных комплексов будет способствовать повышению эффективности традиционных методов лечения при снижении риска развития рецидивов и осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестоковой. 4-е изд-е. – Вып. 4. – М., 2009. – 101 с.
2. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / М. И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
3. Баранов А. А. Оценка здоровья детей. Новые подходы к профилактике и оздоровительной работе в образовательном

учреждении: руководство для врачей / А. А. Баранов, В.Р. Кучма. – М.: ГЕОТАР-мед., 2008. – 424 с.

4. *Безруких М. М.* Возрастная физиология (физиология развития ребенка) / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М.: Academia. – 2003. – 416 с.

5. *Быков И. М.* Биохимия ротовой и десневой жидкости: учебное пособие / И.М. Быков, А.А. Ладутько, Е.Е. Есауленко. – Краснодар, 2008 – 100 с.

6. Вариантная анатомия зубочелюстных сегментов / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 200 с.

7. Вариации строения и соотношения размеров лицевого скелета и зубных рядов у мезоцефалов / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, Э.Г. Ведешина и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 140 с.

8. *Дедов И. И.* Сахарный диабет у детей и подростков: руководство / И.И. Дедов, Т.К. Кураев, В.А. Петеркова. – 2-е изд. – ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

9. *Дедов И. И.* Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.К. Кураев, В.А. Петеркова // Педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 1-8.

10. *Гильмиярова Ф. Н.* Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / Под редакцией Ф.Н. Гильмияровой. – М.: Изд-во «Известие», 2006. – 312 с.

11. *Доменюк Д. А.* Влияние зубочелюстных аномалий на элементный состав и уровень резистентности смешанной слюны у детей и подростков / Д.А. Доменюк, Э.Г. Ведешина, С.В. Дмитриенко и др. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – Том XIV. – № 2 (53). – С. 19–25.

12. *Доменюк Д. А.* Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2015. – № 4 (69). – С. 98–101.

13. *Доменюк Д. А.* Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2016. – № 1 (70). – С. 64–66.

14. *Доменюк Д. А.* Морфология твердой фазы ротовой жидкости как метод диагностики зубочелюстных аномалий (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2016. – № 3 (72). – С. 52–55.

15. *Доменюк Д. А.* Морфология твердой фазы ротовой жидкости как метод диагностики зубочелюстных аномалий (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2016. – № 4 (73). – С. 72–75.

16. *Доменюк Д. А.* Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2016. – № 2 (71). – С. 74–77.

17. *Доменюк Д. А.* Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина и др. // Институт стоматологии. – 2016. – № 3 (72) – С. 58–60.

18. Индивидуализация размеров зубных дуг у детей в сменном прикусе / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, Э.Г. Ведешина и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 163 с.

19. Метаболические и микробиологические особенности

биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией: монография / Д. А. Доменюк, Ф. Н. Гильмиярова, Н. И. Быкова. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – 312 с.

20. Микроэкология полости рта детей с врожденным несращением неба / Д. А. Доменюк, И.А. Базиков, М.Г. Гевандова и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 160 с.

21. Особенности морфогенеза челюстно-лицевой области в сменном прикусе / Д. А. Доменюк, А. А. Коробкеев, Э. Г. Ведешина и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 124 с.

22. *Павлюченко И. И.* Интегральные методы оценки уровня эндогенной интоксикации и перекисного окисления биомолекул при острых и хронических заболеваниях / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, И.М. Быков, С.В. Орлова // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 551–555.

23. *Павлюченко И. И.* Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, И.М. Быков, С.В. Орлова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 14–19.

24. *Павлюченко И. И.* Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с сахарным диабетом на фоне декомпенсированного кетоацидоза / И.И. Павлюченко, А. А. Басов, Ю. В. Дынько // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 116–120.

25. *Персин Л. С.* Стоматология детского возраста / Л.С. Персин., В.М. Елизарова, С.В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: «Медицина», 2006. – 640 с.

26. *Хаитов Р. П.* Иммунопатология. Норма и патология: учебник / Р.П. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2010. – 752 с.

27. Эндокринология и метаболизм. Т. 2. / Перевод с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фроммена. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

28. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю.И. Сунцов и др. // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.

29. *Basov A. A.* Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A. A. Basov, V. A. Akopova, I.M. Bykov // International Journal on Immunorehabilitation. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 84–86.

30. *Bykova N. I.* Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes / N.I. Bykova, A.A. Basov, I.M. Bykov // Medical news of North Caucasus. – 2016. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 147–149.

31. *Cooke D. W.* Type 1 diabetes mellitus in pediatrics / D. W. Cooke, L. Plotnick // *Pediatr Rev.* – 2008. – Vol. 29(11). – P. 374–384.

32. *Craig M. E.* Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents / M.E. Craig, A.A. Hattersley, K.C. Donaghue // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – 10 (Suppl. 12). – P. 3–12.

33. *Domenyuk D. A.* Evaluation of microvasculature tissues viability after the imposition of removable orthodontic appliances in children and adolescents / D.A. Domenyuk, L.V. Tashueva, I.V. Zelensky // *Archiv euromedica.* – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 5–9.

34. *Dzhimak S. S.* Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on D/H gradient and

the process of adaptation / S.S. Dzhimak, M.G. Baryshev, A.A. Basov // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2015. – Т. 465, № 1. – С. 370–373.

35. *Karslieva A. G.* Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment / A.G. Karslieva, D.A. Domenyuk, V.A.

Zelensky // Archiv euromedica. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 29–35.

36. *Kukko M.* Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabet Care* 2004;27:3:676–681.

Поступила 01.03.2017

*Г. К. КАРИПИДИ, В. В. ЗОРИК, И. В. КАНКСИДИ, Ю. П. САВЧЕНКО*

## ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

*Кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (918) 464-78-57. E-mail: gh-ksma@mail.ru*

Целью нашего исследования было определение путей улучшения результатов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений. Перспективным направлением признается хирургическая тактика, основанная на прогнозе рецидива кровотечения. Проанализированы результаты лечения 2365 пациентов с кровоточащими язвами гастродуоденальной зоны, которые находились на стационарном лечении в МБУЗ КГК БСМП г. Краснодара с 2009 по 2016 год. Рецидив кровотечения в стационаре возник у 419 пациентов (17,7 %). Основными критериями для выбора тактики лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений являются: степень устойчивости гемостаза в язве, тяжесть кровопотери и степень «риска операции». К дополнительным критериям относятся: локализация, размер язвы и критерии нарушения системы гемостаза. Дифференцированная тактика, основанная на прогнозе рецидива кровотечения, поможет улучшить лечение и уменьшить послеоперационную летальность при гастродуоденальных кровотечениях.

*Ключевые слова:* гастродуоденальные кровотечения, рецидив, хирургическое лечение.

**G. K. KARIPIDI, V. V. ZORIK, I. V. KANKSIDI, YU. P. SAVCHENKO**

OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS ULCEROUS GASTRODUODENAL BLEEDING

*Department of hospital surgery FSBEI of HE Kuban state medical university Russian Ministry of health, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. +7 (918) 464-78-57. E-mail: gh-ksma@mail.ru*

The aim of our research is to determine ways of improving the results of surgical treatment of gastroduodenal ulcer bleeding. A promising trend is to be recognized a surgical strategy based on the prediction of recurrence of bleeding. The results of therapy of 2365 patients with bleeding-forming ulcers of gastroduodenal zone, who have been taking steady-nary treatment in MBHI KCC HEMC Krasnodar from 2009 till 2016 years. The have been analysed recurrence of bleeding effect in hospital was registered in 419 cases (17,7 %). The main criteria for the choice of tactics of treatment of gastroduodenal ulcer bleeding are: the degree of stability of the hemostasis of the ulcer, the severity of the bleeding and degree of the "operation risk". Additional criteria include: location, size of ulcers and the criteria for the violation of hemostasis. Differential approach based on the prediction of recurrence of bleeding, will help to improve treatment and reduce postoperative mortality in gastroduodenal bleeding.

*Keywords:* gastroduodenal bleeding, recurrence, surgical treatment.

### Введение

Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений остается серьезной проблемой неотложной хирургии. Актуальность данной темы не вызывает сомнений, так как рецидивы кровотечений наблюдаются в 12-33 % случаев, при этом послеоперационная летальность иногда может достигать 50 % [2]. Поэтому целью нашего исследования было определение возможных путей улучшения результатов хирургического лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений. В

настоящее время перспективным направлением для решения этой задачи признается хирургическая тактика, основанная на прогнозе рецидива кровотечения [1].

### Материалы и методы

В нашей работе использованы результаты обследования и лечения 2365 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, которые находились на лечении в хирургических