

М.И. КУГАЕВ¹, И.В. САМСОНОВА¹, В.А. КЛОПОВА¹,
И.А. БЕХТЕРЕВА², А.Е. ДОРОСЕВИЧ²

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ И ФИБРОЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Витебский государственный медицинский университет»¹,

Республика Беларусь,

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»²,

Российская Федерация

Цель. Исследовать взаимосвязь поражения нервной ткани в головке поджелудочной железы (ПЖ) со степенью фиброзных изменений, а также с уровнем болевого синдрома и качеством жизни пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

Материал и методы. Обследовано 37 пациентов с ХП, которым была выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы. Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), для изучения качества жизни применяли опросник SF-36. При микроскопическом исследовании оценивали площадь гистологического препарата, площадь каждой нервной структуры, количество нервов и суммарную площадь нервной ткани.

Результаты. Площадь нервной ткани была достоверно меньше при 1-й степени фиброза по сравнению со 2-й и 3-й. Площадь нервной ткани при 2-й и 3-й степени фиброза значимо не отличалась. При сравнении количества нервов в зависимости от площади фиброза было выявлено, что значимо количество нервов различается при 1-й и 3-й степени фиброза. При сравнении 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й групп различия были недостоверны. При сравнении медианы площади одного нерва в зависимости от фиброзных изменений выявлено не было. Площадь нервной ткани, количество нервов, медиана площади одного нерва не коррелируют со шкалами качества жизни, а также не зависят от уровня болевого синдрома.

Заключение. При хроническом панкреатите поражение нервной ткани в головке поджелудочной железы зависит от степени фиброзных изменений. Увеличение соотношения площади нервной ткани к ткани поджелудочной железы происходит за счет увеличения количества нервных элементов. Выраженность болевого синдрома и качество жизни не зависят от поражения нервной ткани.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фиброз поджелудочной железы, качество жизни, интенсивность болевого синдрома, площадь нервной ткани

Objectives. To study the interconnection of the nervous tissue lesion in the head of the pancreas with the degree of fibrous changes as well as with the level of pain syndrome and life quality of patients with chronic pancreatitis (CP).

Methods. 37 patients with CP were examined in whom duodenum saving resection of the pancreas head was performed. The visual analogous scale (VAS) was used to evaluate the intensiveness of the pain syndrome; the questionnaire SF-36 was applied to study life quality. The area of the histological preparation, the area of each nervous structure, the number of nerves and total area of the nervous tissue were evaluated at the microscopic research.

Results. The area of the nervous tissue was reliably smaller at the 1st degree of fibrosis in comparison with the 2nd and 3rd ones. The area of the nervous tissue at the 2nd and 3rd degrees of fibrosis didn't differ significantly. While comparing the number of nerves depending on the fibrosis area it was found out that the number of nerves differs significantly at the 1st and 3rd degrees of fibrosis. While comparing the 1st and 2nd as well as the 2nd and 3rd these differences were unreliable. While comparing the area median of one nerve, one revealed no dependence on the fibrous changes. The area of the nervous tissue, numbers of nerves, area median of one nerve don't correlate with the quality life scales as well as they don't depend on the pain syndrome level.

Conclusions. At chronic pancreatitis the lesion of the nervous tissue in the pancreas head depends on the degree of the fibrous changes. Proportion increase of the nervous tissue area to the pancreas tissue occurs due to the number of the nervous elements increase. The marked character of the pain syndrome and life quality doesn't depend on the nervous tissue lesion.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas fibrosis, life quality, intensiveness of pain syndrome, nervous tissue area

Введение

Основным клиническим проявлением хронического панкреатита (ХП) является упорный, плохо поддающийся консервативной терапии болевой синдром. Начало заболевания без боли встречается только у 5% пациентов, а с течением времени на боль жалуются 100% [1, 2, 3, 4]. В настоящее время существует несколько гипотез возникновения болевого синдрома при ХП. Однако последней и наиболее обсуждаемой концепцией является повреждение нервной ткани вследствие воспалительного процесса, а также нейроиммунное взаимодействие. Описаны изменения, включающие пролиферацию нервной ткани с повышением числа нервов, увеличением диаметра нервов, повреждением периневрия, повышением уровня сенсорных транзиттеров, взаимодействие между нервом и иммунными клетками [5, 6, 7, 8]. Предполагают, что эти изменения влекут за собой боль при ХП [8]. Н. Friess et al. [9], изучив состояние нервной ткани в нормальной ПЖ и при различных этиологических формах хронического панкреатита, показали, что среднее количество нервов в 10 мм² ткани составило 2,3; 4,3; 4,4; 2,6 в нормальной ткани ПЖ, при алкогольном ХП, идиопатическом ХП, и тропическом ХП соответственно. Средняя площадь нервной ткани в 10 мм² ткани ПЖ составила 2550, 21803, 18595, 24666 мкм² нормальной ткани ПЖ при алкогольном ХП, идиопатическом ХП и тропическом ХП соответственно. Средний диаметр нервов составил 36,85 мкм в нормальной ПЖ, 80,6 мкм при алкогольном ХП, 68,95 мкм при идиопатическом ХП, 93,05 мкм при тропическом ХП.

Однако на сегодняшний день в литературе нет данных о том, как количество нервной ткани в ПЖ взаимосвязано с процессами фиброза и развитием болевого синдрома.

Цель. Исследовать взаимосвязь поражения нервной ткани в головке ПЖ со степенью фиброзных изменений, а также с уровнем болевого синдрома и качеством жизни пациентов с ХП.

Материал и методы

Обследовано 37 пациентов с хроническим панкреатитом, которым была выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы (операция Veger или Бернская модификация операции Veger). Мужчин было 30 (81%), женщин – 7 (19%). Средний возраст со-

ставлял 42,9±10,3 года.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), которая состоит из 11 пунктов от 0 («боли нет») до 10 («худшая боль, какую можно представить»). При изучении качества жизни применяли опросник SF-36. Материалом для микроскопического исследования явились кусочки поджелудочной железы, которые забирали интраоперационно во время резекции головки поджелудочной железы. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5-7 мкм. С целью исследования фиброзных изменений в головке поджелудочной железы материал окрашивали гематоксилином и эозином. Выраженность фиброзных изменений в ткани ПЖ определяли на основании морфометрической оценки площади соединительной ткани. Подробная методика проведения морфометрии нами опубликована ранее [10].

Было выделено три степени фиброзных изменений ПЖ:

- 1-я степень (слабо выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло 0-25%;
- 2-я степень (умеренно выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло 25-50%;
- 3-я степень (выраженные изменения), процентное соотношение соединительной ткани составляло более 50%.

Для изучения структуры нервной ткани с оценкой распространения нервных волокон и состояния нервных ганглиев ПЖ препараты окрашивали по иммуногистохимическим методикам [11] с использованием моноклональных антител MoaHuNSE, CloneBBS/nc/VI-H14 и систем визуализации LSAB2/EnVisional.

С помощью стандартной программы LAS (LeicaApplicationSuit) фирмы Leica Microsystems GmbH (Германия) измеряли площадь гистологического препарата, площадь каждой нервной структуры, количество нервов и суммарную площадь нервной ткани. Затем полученные величины пересчитывали на 1 мм². Таким образом, основными параметрами, которыми мы характеризовали состояние нервной ткани в головке ПЖ, явились: площадь нервной ткани на 1 мм² ткани поджелудочной железы, количество нервов на 1 мм² ткани поджелудочной железы и медиана площади одного нерва в мкм² (рис. 1). Площадь фиброзной ткани определяли в том же

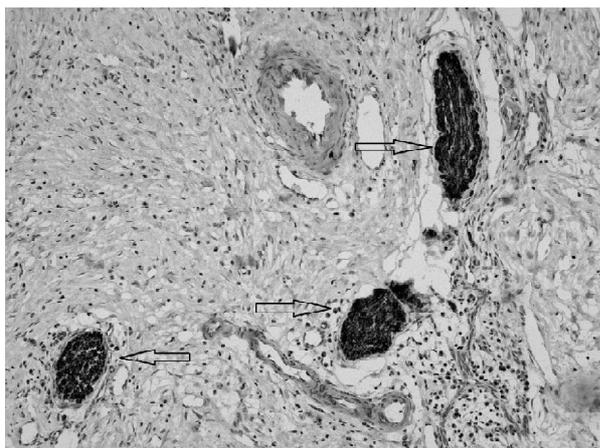


Рис. 1. Окраска нервной ткани в головке ПЖ с использованием моноклональных антител MoaHuNSE, CloneBBS/nc/VI-H14 (на фоне фиброзной ткани стрелками отмечены нервные элементы)

препарате, в котором оценивали и нервную ткань.

Статистическая обработка информации проводилась с помощью лицензионных компьютерных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 8.0» фирмы StatSoft Inc. (США). При анализе данных определяли медиану, 25% и 75% процентиля. Для проверки достоверных различий между группами использовали непараметрические методы оценки (проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью теста Kolmogorov-Smirnov) с коэффициентом доверия $p < 0,05$. Для сравнения независимых групп между собой использовали критерии Mann-Whitney и Kruskal-Wallis. Для определения корреляционной зависимости использовали критерий Spearman.

Результаты

Первая степень фиброза выявлена у 5 (13%) пациентов, вторая – у 14 (38%), третья – у 18 (49%).

У пациентов с 1-й степенью фиброза площадь нервной ткани на 1 мм² составила 966,546 (957,375-1764,936) мкм², при 2-й степени фибро-

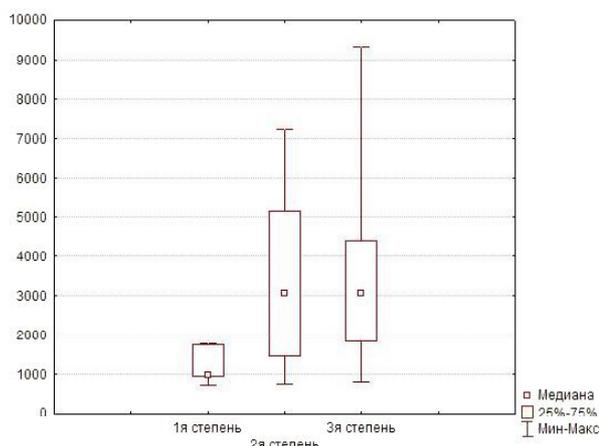


Рис. 2. Площадь нервной ткани на 1 мм² в зависимости от степени фиброза

за площадь нервной ткани составила 3070,628 (1480,640-5145,834) мкм², при 3-й степени – 3054,240 (1836,201-4388,050) мкм² (рис. 2).

Для сравнения площади нервной ткани при разных степенях фиброза был использован критерий Mann-Whitney. Результаты сравнения представлены в таблице 1.

Таким образом, площадь нервной ткани была достоверно меньше при 1-й степени фиброза по сравнению со 2-й и 3-й. Площадь нервной ткани при 2-й и 3-й степени фиброза значимо не отличалась.

Затем для каждой степени фиброза было изучено количество нервов на 1 мм² ткани. При 1-й степени число нервов составило 0,46 (0,39-0,5), при 2-й – 0,87 (0,47-1,09), при 3-й – 0,87 (0,51-1,02) (рис. 3).

При сравнении групп выявлено, что значимо количество нервов различается при 1-й и 3-й степени фиброза. При сравнении 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й групп различия были недостоверны (таблица 2).

Далее при каждой степени фиброза была определена медиана площади одного нерва. При 1-й степени фиброза эта величина составила 991,702 (748,987-1758,716) мкм², при 2-й –

Таблица 1

Попарное сравнение площади нервной ткани в 1 мм² при разных степенях фиброза

	1-я степень	2-я степень	3-я степень
1-я степень		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,0206$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,0208$
2-я степень			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,879$

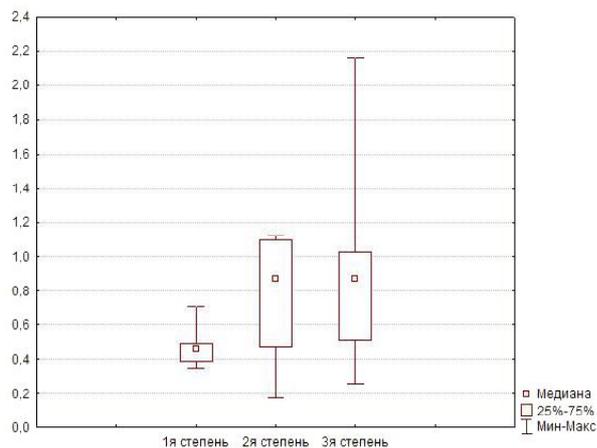


Рис. 3. Количество нервов на 1 мм² в зависимости от степени фиброза

1392,341 (1158,904-1954,193) мкм², при 3-й степени – 1343,618 (797,377-1882,778) мкм² (рис. 4).

При сравнении этих показателей было выявлено, что достоверных различий между группами нет (таблица 3).

Таким образом, увеличение площади нервной ткани в головке ПЖ происходит за счет увеличения количества нервных элементов, а не за счет увеличения отдельных нервных структур.

Исходя из показателей визуальной аналоговой шкалы, вся выборка была разделена на три группы. Группа со слабым болевым синдромом (количество баллов 1-3) составила 4 (10%) па-

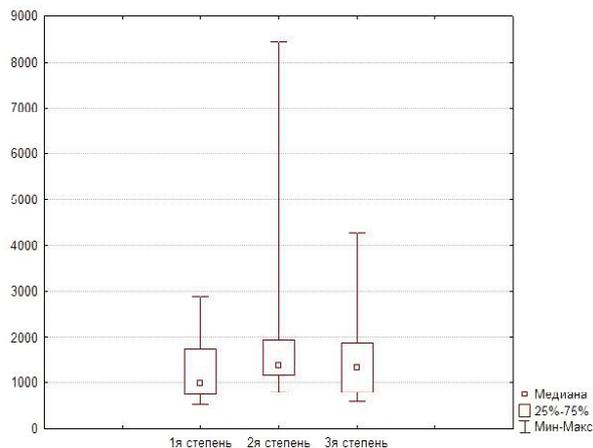


Рис. 4. Медиана площади одного нерва в зависимости от степени фиброза

циента, группа с умеренным болевым синдромом (количество баллов 4-6) – 15 (41%) пациентов и третья группа с выраженным болевым синдромом (7-10 баллов) – 18 (49%) пациентов.

Площадь нервной ткани в первой группе пациентов составила 1622,788 (1261,610-5544,233) мкм², во второй группе – 2962,099 (1353,279-5145,834) мкм², в третьей – 2449,489 (1194,577-3905,400) мкм². При сравнении групп статистически значимых различий не выявлено (таблица 4).

Количество нервов в первой группе составило 0,59 (0,43-1,43) на 1 мм² ткани, во второй группе – 0,82 (0,4-1,11), в третьей – 0,64 (0,48-

Таблица 2

Попарное сравнение количества нервов при разных степенях фиброза

	1-я степень	2-я степень	3-я степень
1-я степень		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,138$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,036$
2-я степень			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,568$

Таблица 3

Попарное сравнение медианы площади одного нерва при разных степенях фиброза

	1-я степень	2-я степень	3-я степень
1-я степень		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,308$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,628$
2-я степень			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,261$

Таблица 4

Попарное сравнение площади нервной ткани в 1 мм² при разном уровне болевого синдрома

	«слабая» боль	«умеренная» боль	«сильная» боль
«слабая» боль		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,689$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,733$
«умеренная» боль			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,612$

Таблица 5

Попарное сравнение количества нервов при разном уровне болевого синдрома

	«слабая» боль	«умеренная» боль	«сильная» боль
«слабая» боль		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,689$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,932$
«умеренная» боль			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,562$

Таблица 6

Попарное сравнение медианы площади одного нерва при разном уровне болевого синдрома

	«слабая» боль	«умеренная» боль	«сильная» боль
«слабая» боль		$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,161$	$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,798$
«умеренная» боль			$P_{\text{Mann-Whitney}}=0,328$

Таблица 7

Корреляционная зависимость морфологических изменений нервной ткани с качеством жизни по опроснику SF-36

Шкала SF-36	Spearman R (p)		
	Площадь нервной ткани в 1 мм ² ткани ПЖ	Количество нервов в 1 мм ² ткани ПЖ	Медиана площади одного нерва
PF	-0,08 (p=0,959)	0,04 (p=0,826)	-0,04 (p=0,778)
PR	-0,14 (p=0,384)	-0,06 (p=0,696)	-0,03 (p=0,857)
BP	0,06 (p=0,723)	0,07 (p=0,688)	0,02 (p=0,879)
GH	-0,05 (p=0,743)	0,06 (p=0,729)	0,02 (p=0,894)
VT	-0,12 (p=0,473)	0,06 (p=0,694)	0,02 (p=0,893)
SF	-0,13 (p=0,443)	-0,17 (p=0,314)	0,05 (p=0,753)
RE	-0,18 (p=0,268)	-0,29 (p=0,079)	0,07 (p=0,657)
MH	0,06 (p=0,719)	-0,06 (p=0,710)	0,15 (p=0,349)

0,97). При сравнении групп достоверных различий не было (таблица 5).

Медиана площади одного нерва в препарате в первой группе составила 1659,733 (1303,921-1820,747) мкм², во второй – 1304,010 (766,082-1486,718) мкм², в третьей – 1390,712 (990,378-2226,369) мкм². При сравнении групп различий не выявлено (таблица 6).

Чтобы выявить взаимосвязь патологии нервной ткани с изменением качества жизни у пациентов с ХП был использован непараметрический критерий Spearman (таблица 7).

Как видно из таблицы, ни площадь нервной ткани, ни количество нервов, ни медиана площади одного нерва не коррелируют со шкалами качества жизни.

Обсуждение

Впервые R. Keith et al. [5] предположили и показали, что нейрональные и перинейрональные изменения могут играть важную роль в разви-

тии болевого синдрома при ХП. Было сделано заключение, что тяжесть болевого синдрома коррелирует с продолжительностью злоупотребления алкоголем, кальцинозом ПЖ и процентным содержанием эозинофилов в периневральных воспалительных клеточных инфильтратах. Дальнейшие исследования четко показали увеличение как числа, так и диаметра нервных волокон при развитии хронического панкреатита. В образцах ткани, взятой у пациентов, страдающих ХП, вокруг нервов были выявлены скопления воспалительных клеток, а при электронной микроскопии было показано повреждение периневрия и инвазия лимфоцитов [6]. В результате нашего исследования была выявлена взаимосвязь поражения нервной ткани с развитием фиброза в головке ПЖ. Так, при фиброзе <25% площадь нервной ткани значительно меньше, чем при фиброзных изменениях >25%. Количество нервных элементов значительно отличалось между группами со степенью фиброза <25% и >50%. Медиана площади одного нерва не отли-

чалась в группах в зависимости от выраженности фиброзных изменений.

В 1992 году в нервах при ХП были выделены 2 пептида: CGRP (calcitonin gene related peptide) и SP (substance P). Более того, было выявлено сосуществование SP и CGRP-иммунореактивных нервов [7]. Так как оба этих пептида относятся к числу нейротрансмиттеров боли, было доказано непосредственное вовлечение панкреатических нервов в развитие длительного тяжелого болевого синдрома при ХП. Однако в 2000 году была изучена экспрессия PPT-A (preprotachykinin A), гена, кодирующего SP. Было показано, что, уровень экспрессии мРНК PPT-A был сравним в нормальной ПЖ и при ХП. Было также показано взаимодействие различных цитокинов с SP. SP напрямую стимулирует выброс макрофагами интерлейкина-8 (IL-8), что вызывает гипералгезию вследствие стимуляции постганглионарных симпатических нейронов. Экспрессия мРНК IL-8 прямо коррелировала с уровнем воспаления и наличием протоковой метаплазии в образцах ткани при ХП [12].

Экспериментально и при ХП у людей была показана повышенная экспрессия фактора роста нервов (NGF) и одного из его рецепторов (TrkA), а также его корреляция с болевым синдромом [13, 14]. Он может изменять функцию тучных клеток, макрофагов и В-клеток, а также может активировать TrkA, находящийся в чувствительных и симпатических нервных волокнах, иннервирующих место воспаления. Таким образом, модулируется нейроиммунное взаимодействие. Активация TrkA может оказывать влияние на рост нервов и болевой синдром вероятнее всего посредством регулирования чувствительности NGF-зависимых первичных чувствительных нейронов через увеличение мембранных каналов и экспрессию рецептора. NGF также влияет на увеличение продукции нейротрансмиттеров – субстанции P (SP) и пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP) [14].

Изучение взаимодействия между нервными структурами и иммунными клетками при ХП привело к появлению концепции нейроиммунного механизма патогенеза ХП и сопровождающей его абдоминальной боли. Так, был выделен GAP-43 (growth associated protein 43), являющийся нейрональным протеином, который вовлекается в развитие аксональных конусов и пресинаптических терминалей. В хронически воспаленной ПЖ человека было выявлено значи-

тельное повышение уровня экспрессии мРНК GAP-43 в панкреатических нервных волокнах. Иммуногистохимические данные коррелировали с клиническими и патологическими данными у пациентов с ХП. Инфильтрация панкреатических нервов иммунными клетками значительно коррелировала с интенсивностью боли, в то время как уровень боли не коррелировал со степенью фиброза или продолжительностью заболевания [8, 15, 16]. Согласно нашим данным, опубликованным ранее, уровень болевого синдрома также не коррелировал со степенью выраженности фиброзных изменений в головке ПЖ [10]. Более того, площадь нервной ткани, количество нервных элементов и медиана площади одного нерва сравнимы у пациентов как со «слабым» болевым синдромом (1-3 балла по ВАШ), так и с «умеренным» (4-6 баллов) и «выраженным» болевым синдромом (7-10 баллов). Так как одним из определяющих критериев качества жизни пациентов с ХП является уровень болевого синдрома, следовательно, и изученное нами качество жизни не зависело от степени поражения нервной ткани.

В результате нашей работы выявлено отсутствие зависимости болевого синдрома и качества жизни от морфологических изменений нервной ткани. В свою очередь, с прогрессированием фиброзных изменений ткани ПЖ возрастает и количество поврежденных нервов, что само по себе не приводит к развитию болевого синдрома, а является мишенью для воздействия различных активных субстанций, которые и являются непосредственной причиной боли.

У всех представленных в нашем исследовании пациентов в послеоперационном периоде отмечено достоверное снижение уровня боли и повышение КЖ, то есть хирургическое вмешательство в объеме проксимальной резекции адекватно прерывает «болевую цепь».

Выводы

1. При хроническом панкреатите поражение нервной ткани в головке поджелудочной железы зависит от степени фиброзных изменений.
2. Увеличение соотношения площади нервной ткани к ткани поджелудочной железы происходит за счет увеличения количества нервных элементов.
3. Выраженность болевого синдрома и качество жизни не зависят от поражения нервной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Course and outcome of chronic pancreatitis: Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients / R. W. Ammann [et al.] // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – P. 820-828.
2. Goebell, H. Beginn und Entwicklung der chronischen Pankreatitis / H. Goebell // *Internist*. – 1986. – Vol. 27. – P. 172-174.
3. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis / H. Miyake [et al.] // *Pancreas*. – 1987. – Vol. 2. – P. 378-385.
4. Lankisch, P. G. Natural Course of Chronic Pancreatitis / P. G. Lankisch // *Pancreatology*. – 2001. – Vol. 1. – P. 3-14.
5. Keith, R. G. Neuropathology of chronic pancreatitis in humans / R. G. Keith, S. H. Keshavjee, N. R. Kerényi // *Can. J. Surg.* – 1985. – Vol. 28. – P. 207-211.
6. Analysis of nerves in chronic pancreatitis / D. E. Bockman [et al.] // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 94. – P. 1459-1469.
7. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis / M. Buchler [et al.] // *Pancreas*. – 1992. – Vol. 7. – P. 183-192.
8. Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis / P. Di Sebastiano [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 1648-1655.
9. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology / H. Friess [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 682-686.
10. Кугаев, М. И. Взаимосвязь патоморфологических изменений в головке поджелудочной железы с интенсивностью болевого синдрома и качеством жизни / М. И. Кугаев, А. Т. Щастный, И. В. Самсонова // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 31-36.
11. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 96 с.
12. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis / P. Di Sebastiano [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 423-428.
13. Nerve growth factor expression is up-regulated in the rat model of L-arginine-induced acute pancreatitis / H. Toma [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1373-1381.
14. Nerve growth factor and its high affinity receptor in chronic pancreatitis / H. Friess [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 615-624.
15. Growth associated protein-43 and protein gene product 9.5 innervation in human pancreas: changes in chronic pancreatitis / T. Fink [et al.] // *Neuroscience*. – 1994. – Vol. 63. – P. 249-266.
16. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire / I. E. Demir [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 396. – P. 151-160.

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургии ФПК и ПК,
тел.: +375 29 719-56-89,
e-mail: mihailkugaev@mail.ru,
Кугаев М.И.

Поступила 12.07.2011 г.