

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ  
ім. проф. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА АМН УКРАЇНИ»**

**БОНДАРЧУК ОЛЕКСАНДР ДМИТРОВИЧ**

УДК: 616,322-002,2:616,72:616,61-08

**«ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ У ВИБОРІ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ  
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ ПРИ ХРОНІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ СУГЛОБІВ І НИРОК»**

14.01.19 – оториноларингологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ – 2010**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі ЛОР хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

**Наукові керівники:**

- доктор медичних наук, професор **Кіщук Василь Васильович**,  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри оториноларингології;
- доктор медичних наук, професор **Мельников Олег Феодосійович**,  
Державна установа "Інститут отоларингології ім. проф. С.Коломійченка АМН України", завідувач лабораторії патофізіології та імунології.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Мітін Юрій Володимирович**, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри оториноларингології;
- доктор медичних наук, професор, Заслужений раціоналізатор України **Косаковський Анатолій Лук'янович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії.

Захист відбудеться „ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2010 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України» (03057, Україна, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий „ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2010 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор**



**Т.А. Шидловська**

## Загальна характеристика роботи

### Актуальність теми

За 120 років існування тонзиллярної проблеми число захворювань, тією чи іншою мірою пов'язаних з хронічним тонзилітом, наближається до 100 (В.А.Попа, 1984). Актуальність досліджень зв'язку хронічного тонзиліту з іншими захворюваннями стає вкрай важливою й зараз, коли структура і характер захворювань населення змінюються у бік збільшення числа хронічних хвороб, а також захворювань комплексного характеру (Г.Н.Дранник 2006, Д.И.Заболотный соавт., 2000).

Найбільшу цікавість представляють захворювання, виникнення яких пов'язують з наявністю “вогнища” інфекції в піднебінних мигдаликах - нефрити, кардити, артрити різного генезу. При цьому етіотропна роль піднебінних мигдаликів у генезі цих захворювань у світлі сучасної доктрини доказової медицини залишається практично маловивченою, як і механізми враження різних тканинних структур в органах. На зв'язок цих захворювань з піднебінними мигдаликами як клініцисти, так і дослідники вказували давно (М.Ф. Цитович, 1925; Б.С.Преображенський, 1964; А.Е.Вершигора, 1978).

Вузловим у цій проблемі з клінічної точки зору залишається вибір методу лікування хронічного тонзиліту - оперативний або консервативний. Основним аргументом на користь хірургічного лікування залишається наявність загострень позатонзиллярних захворювань після загострення хронічного тонзиліту. Аналіз даних наукової літератури показав, що видалення мигдаликів при ревмокардиті або нефриті ефективно тільки протягом 1-го року й приблизно в 33% оперованих (Б. С. Преображенський, Г. Н. Попова, 1970; В. А. Попа, 1984; Sanai, Kudoch, 1996). По даним Kataura, Tsubota (1996) ефективність лікування гіперостоза при тонзилектомії становила в Японії 40%, а ревматоїдного артриту – 36% (при цьому в поняття ефективності вкладалося й часткове поліпшення й помітне поліпшення). Аналізуючи досвід проведення тонзилектомії як радикального засобу в лікуванні хронічного тонзиліту, італійські отоларингологи вважають тонзилектомію при лікуванні хронічного тонзиліту, особливо у зв'язку з іншими захворюваннями, виправданою тільки в 13 % (Paradisi e.a., 1984).

Дослідження імунологічного статусу як у хворих на хронічний тонзиліт, так і поєднаних з ним захворювань, виникнення яких у тій чи іншій мірі пов'язане з наявністю хронічного тонзиліту, показало, що подібні зміни відзначалися у хворих на ревматичний артрит поєднаний з хронічним тонзилітом або у хворих на хронічний тонзиліт без наявності ревматичного процесу за даними тестів першого рівня (О.Ф.Мельников, 1985, 1995, 1998; Д.И.Тарасов соавт., 1984; С.Б.Бесшапочный, В.И.Шевченко, 1993; Kataura,

Tsubota, 1996). Ці дослідження, а також сучасні погляди на роль структур глоткового кільця в імунітеті, нові дані про імунодефіцитні стани (Г.Н.Дранник співавт., 2006,

(В.П.Бикова, 2004; Д.И.Заболотный, та співавт.,2007, 2008; Slipka e.a., 1996; Brandtzaeg, 1995, 2003) дозволяють вважати, що тонзиліт поряд із захворюваннями, що традиційно вважаються тонзилогенними, є проявом неспроможності окремих ланок імунологічних механізмів гомеостазу (О.Ф.Мельников, С.А.Лакиза, 1997; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников,2007, 2009; В.В. Кищук, 2001, Ivarsson, 2002).

Розроблені підходи для об'єктивізації вибору методу лікування ( Д. І. Заболотний співавт., 2000; В. В. Кіщук, 2001 ), засновані на реакції тканини мигдаликів на неспецифічне й специфічне подразнення, можуть бути застосовані для вирішення аналогічних питань у випадках хронічного тонзиліту і поєднаних захворювань тільки у тому секторі діагностики, де оцінюється функціональний резерв мигдаликів, а не активація “факторів запалення“. З врахуванням викладеного, можна припускати, що «винність» мигдаликів при їхньому запаленні в походженні і підтримці метатонзиллярних захворювань може бути оцінена комплексно: сполученням існуючого підходу і клініко - імунологічної оцінки змін у перебігу лабораторних показників, які є характерними для супутнього захворювання і стану ефекторної та регуляторної складових імунітету.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Дисертаційна робота виконана як фрагмент науково – дослідної роботи кафедри оториноларингології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Сучасні аспекти ранньої діагностики та лікування неспецифічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і склероми» (№ державної реєстрації 0105U002824) (термін виконання: січень 2005 – грудень 2010 рр.).

**Метою** даного комплексу досліджень є підвищення об'єктивності вибору методу лікування хронічного тонзиліту при наявності поєднаних з ним захворювань суглобів та нирок шляхом визначення показників місцевого та системного імунітету, біохімічних показників крові та сечі до та після стимуляції мигдаликів.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **завдання досліджень:**

1. Вивчити поширеність поєднаних з хронічним тонзилітом хронічних запальних захворювань нирок та суглобів за даними ретроспективного аналізу амбулаторних карток та історій хвороб.

2. Оцінити клінічний статус та стан місцевого та системного імунітету у хворих на хронічний тонзиліт при запальних захворюваннях нирок і суглобів.

3. Провести клініко-лабораторні дослідження крові та сечі у хворих на хронічний тонзиліт із поєднаними запальними захворюваннями суглобів та нирок після стимуляції піднебінних мигдаликів.

4. Визначити характер відхилень у місцевому і системному імунітеті при проведенні локальної стимуляції мигдаликів змінним електромагнітним полем і препаратом ІРС 19 у хворих на хронічний тонзиліт при наявності поєднаних запальних захворювань суглобів та нирок.

5. Створити клініко-імунологічний алгоритм вибору методу лікування хронічного тонзиліту при наявності поєднаних запальних захворювань суглобів та нирок.

*Об'єкт досліджень* - хронічні запальні процеси в мигдаликах, суглобах, нирках.

*Предмет досліджень* - клінічний стан хворих на хронічний тонзиліт при поєднаних захворюваннях – ревматичний артрит та хронічний гломерулонефрит, стан місцевого та загального імунітету та їх зміни при проведенні стимуляції піднебінних мигдаликів

*Методи досліджень*: клінічні, імунологічні, біохімічні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Досліджено параметри місцевого імунітету, включаючи імуноглобуліни, цитокіни (інтерлейкін1,10,  $\gamma$ -інтерферон) у хворих на хронічний тонзиліт пацієнтів, які мають хронічні захворювання нирок і суглобів.

Дано розгорнуту порівняльну клінічну, імунологічну, біохімічну характеристику хворих на хронічний тонзиліт із сполученими захворюваннями після стимуляції тканини мигдаликів.

Розроблено клініко-імунологічний діагностичний алгоритм для об'єктивізації вибору методу лікування хронічного тонзиліту при його сполученні з іншими хронічними захворюваннями.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано нову технологію тестування даної категорії хворих на основі клінічних і імунологічних тестів для об'єктивізації вибору методу лікування хронічного тонзиліту при поєднаних захворюваннях.

Рекомендовано набір найбільш простих і інформативних тестів для оцінки імунного статусу хворих і функціонального стану піднебінних мигдаликів при хронічному тонзиліті у поєднанні з хронічними захворюваннями суглобів і нирок.

Нові дані про стан імунної системи при хронічному тонзиліті, що поєднуються із патологією хронічного запального характеру з боку суглобів та

нирок можуть бути використані в курсі лекцій по отоларингології, терапії і педіатрії.

### **Впровадження результатів дослідження в практику**

Результати роботи – розроблена нова технологія тестування хворих на хронічний тонзиліт з поєднаною хронічною патологією суглобів і нирок, та на основі клінічних і імунологічних тестів розроблена об'єктивізація вибору методу лікування хронічного тонзиліту при поєднаних захворюваннях системно проводиться в ЛОР відділенні ВОКЛ ім. М. І. Пирогова. Теоретичні положення роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі ЛОР – хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Розроблені методичні рекомендації, публікації, деклараційний патент на корисну модель, виступи дисертанта на форумах, конференціях протягом кількох років сприятимуть застосуванню розроблених підходів до вибору методів лікування хворих на хронічний тонзиліт з поєднаною патологією суглобів і нирок в практику закладів охорони здоров'я України.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертантом особисто проведено аналіз наукової літератури з даної проблеми. Разом з науковим керівником та консультантом визначені мети та задачі досліджень, проведений аналіз отриманих результатів, сформульовані висновки роботи. Особисто виконані всі клінічні дослідження, систематизовані і узагальнені отримані результати, проведена їх статистична обробка.

Імунологічні дослідження виконані спільно з співробітниками лабораторії патофізіології та імунології Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України (зав. лаб. - проф. О.Ф. Мельников), мікробіологічні - з співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (зав. каф. - д.мед.н., проф. Г.К.Палій).

### **Апробація результатів дисертації**

Результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: науково - практичних конференціях оториноларингологів у містах Вінниці (2001р.), Чернівцях (2002р.), Дніпропетровську (2003р.), Харкові (2004), Судаку (2005), Місхорі (2007), імунологів та алергологів (Київ, 2004-2006), на обласних конференціях отоларингологів (Вінниця, 2004, 2007); щорічній традиційній весняній конференції українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Стандарти діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченій 110 - річчю з Дня народження професора О.С. Коломійченка (Черкаси, 2008); XIV Університетській (XXXIV Вузівська) науково – практичній конференції молодих вчених та фахівців (Вінниця, 2008); щорічній традиційній осінній конференції українського наукового медичного



**Лабораторні методи** включали використання методик різного рівня і **призначення** і можуть бути розділені на декілька груп. *Загально-клінічні* лабораторні методи включали визначення ШОЕ, лейкоцитарної формули, С-реактивного білка і креатиніна, аналізів сечі на вміст білка і формених елементів крові. *Імунологічне тестування* складалося з чинників системного імунітету:

1. Визначення кількості Т-клітин у периферичній крові обстежених пацієнтів і їхньої функціональної активності
  2. Визначення функціональної активності К- кілерів крові
  3. Дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові
  4. Визначення титрів антистрептолізіна-о в сироватці крові
  5. Визначення антитіл до лімфоцитів мигдаликів у сироватці крові
  6. Визначення циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові
  7. Дослідження ІgЕ-гіперчутливості до мікробних антигенів і сполучної тканини
  8. Дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів і секреторної й мономерної форм імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті
  9. Визначення антитіл у сироватці крові до ДНК
  10. Визначення антитіл у сироватці крові до БМК нирок
  11. Визначення цитокінів інтерлейкіна 1,8.10 і інтерферону γ.
  12. Дослідження вмісту лактоферину й ревматоїдного фактора в сироватці крові Застосовували імуноферментні методи й зазначений вище аналізатор. Лактоферрин визначали за допомогою набору реактивів фірми Вектор -бест (Новосибірськ, Росія), а ревматоїдний фактор за допомогою набору реактивів фірми Organtec (Німеччина).
  13. Визначення рівня креатиніна в сироватці крові проводили з використанням рекомендацій Ясси (Е. А. Кост, 1968). За норму приймали значення усереднені для чоловіків і жінок близько 100,0 мкмоль/л.
  14. Дослідження вмісту сечової кислоти проводили.....
  15. Оцінка рівня загального білка в сироватці крові
- Визначення вмісту білка в сироватці крові проводили із застосуванням рефрактометра й відповідного калібратора й виражали в г/л.
16. Аналіз сечі

Проводився по загальноприйнятих наставляннях по клінічній лабораторії. Досліджували наявність білка (осадова проба), і кількість еритроцитів і лейкоцитів, клітин ниркового епітелію.

Біохімічні методи склалися з визначення загального білка в сироватці крові хворих та здорових донорів, креатиніну і сечовини (Е.А.Кост, 1968). При обробці даних досліджень як в клініці, так і в експерименті застосовували непараметричні критерії оцінки результатів клініко-імунологічних і клінічних даних: критерій «U» і «φ» (кутового перетворення).



Проведення стимуляції піднебінних мигдаликів здійснювали як це описано в Патенті України № 33382 А, в роботах Д.І. Заболотного и співавт. (2000), В.В.Кіщука (2001).

### Результати дослідження

Клініко-статистичний аналіз зв'язку хронічного тонзиліту з виникненням запальних захворювань нирок або суглобів свідчить про можливість такого поєднання у 30 % випадків загострень хронічного тонзиліту.

Не виявлено суттєвих змін в локальних клінічних ознаках, які характеризують хронічний тонзиліт без супутніх захворювань і при їх наявності (табл. 1), а також в стані лімфовузлів (табл. 2).

Таблиця 1

Вираженість ознак (в %), які характеризують стан піднебінних дужок при хронічному тонзиліті у хворих різних груп

Групи	Гізе	Зака	Преображенського
Хронічний тонзиліт	22,5%	33,8%	42,0%
Хронічний тонзиліт + хр. гломерулонефрит	26,0%	30,0%	40,0%
Хронічний тонзиліт + ревматичний артрит	16,6%	22,0%	33,0%

Таблиця 2

Стан регіонарних лімфовузлів у хворих на хронічний тонзиліт з супутньою патологією чи без неї (відносна частота виявлення %).

Групи	Збільшенні лімфовузли	Болісність при пальпації
Хронічний тонзиліт	28,5%	9,5%
Хронічний тонзиліт + хр. Гломерулонефрит	36,2%	14,0%
Хронічний тонзиліт + ревматичний артрит	25,5%	10,0%
Практично здорові люди	5,0%	0

При визначенні імунного статусу хворих на хронічний тонзиліт з поєднаними захворюваннями суглобів та нирок та без них було встановлено, що при хронічному тонзиліті без захворювань суглобів та нирок більш істотними є ознаки локальних порушень імунітету у РС (зниження

секреторного IgA, лактоферину та гамма-інтерферону), що співпадає з даними інших авторів (В.В.Кіщук,1996; Д.І.Заболотний, О.Ф.Мельников, 1999; Т.А.Щетініна, 1999; Д.Д.Заболотна.2002; В.М.Верес 2003; О.Ф.Мельников та співавт.,2007).

Не було виявлено суттєвих відмінностей у вмісті формених елементів крові між групами, а також в більшості показників системного імунітету. Достовірні відмінності відмічені у чинників запалення – С - реактивного білка, IgE-антитіл до антигенів алогенної сполучної тканини, ревматоїдного фактора і антистрептолізину-О при ХТ в поєднанні з артритом. Виявлено, що при поєднанні ХТ з гломерулонефритом більш високими, ніж тільки при ХТ, є рівні ЦК, АСЛ-О, визначено різницю в біохімічних показниках крові (креатинін) і сечі (білок і формені елементи крові) при загостренні хронічного тонзиліту в поєднанні з хронічним гломерулонефритом (табл. 3-4).

Таблиця 3

Вміст антистрептолізину-О в сироватці крові хворих на ХТ різних груп і у практично здорових донорів

Характер аналізу	АСЛ-О (МО) (середнє)	Число випадків з значенням 250 МО і вище, %
ХТ (25)	285,8 (63-500)	10 (40%)
ХТ+ревматичний артрит (25)	365 (125-1000)	15 (60%)
ХТ+хр. гломерулонефрит (25)	365 (125 -1000)	15(60%)
Контроль (20)	125	0

Таблиця 4

Вміст імуноглобулінів А і G, лактоферину в РС обстежених різних груп

Групи	Лактоферин, мкг/мл	Імуноглобуліни, г/л		
		секр. IgA	IgA	IgG
Контроль	0,3±0,1	1,1±0,2	0,15±0,04	0,1±0,03
ХТ	0,2±0,05	0,55±0,1	0,25±0,07	0,4±0,03
ХТ+ревматичний артрит	0,2±0,05	0,6±0,2	0,3±0,1	0,2±0,03
ХТ+ хр.гломерулонефрит	0,1±0,05	0,35±0,07	0,34±0,1	0,6±0,1

У групі ХТ+РА використані дані, отримані у 28 хворих, яким проводився ТФАМ. У ротоглотковому секреті визначали вміст секреторної й мономерної форм IgA, у сироватці крові визначали рівень специфічних IgE-антитіл до антигену сполучної тканини, стрептолізину-О, ЦК і антитіла до ДНК (ANA-screen).

У 17 (60,7 %) хворих цієї групи після проведення тесту на 8-10 добу обстеження мало місце підвищення рівня секреторної форми імуноглобуліну А > 30% від вихідного, котре поєднувалось з незначним підвищенням антитіл до стрептолізину-О в сироватці крові. Зміни інших параметрів носили різноспрямований характер і не були істотними при обробці за середніми даними. Ці дані представлені в таблиці 18 і 19.

У 7 (25 %) хворих не виявлялося змін у вмісті різних форм імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті в порівнянні з вихідним рівнем, а відхилення в різних показниках були різноспрямованими і не дозволяли прийти до певного висновку.

Проведені імунологічні дослідження локального імунітету свідчать про те, що при поєднанні ХТ із захворюванням суглобів найбільш значимим являється зниження рівня секреторного імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті. При відсутності при цьому значного підвищення факторів імунопатологічної направленості, таких як антистрептолізин-О, антитіла до ДНК, рівень ЦК та антитіл до антигенів сполучної тканини класу Е, можна з відомим ступенем достовірності вважати, що піднебінні мигдалики при ХТ не являються етіотропним фактором в розвитку артритів і можна рекомендувати консервативне лікування хронічного тонзиліту. Важливо підкреслити, що результати імунологічного тестування співпадають із результатами клінічних спостережень про ефективність тонзилектомії при хронічному тонзиліті поєднаному із ревматоїдним артритом (Tabata e.a.,1996). У 7 обстежених тобто 25% підвищення секреторного імуноглобуліну А в слині поєднувалось з підвищенням рівня антистрептолізин-о, антитіла до ДНК, рівень ЦК, ревматоїдного фактора.

Таким чином у хворих на ХТ, що поєднується з наявністю ревматичного артриту, найбільш значимими тестами системного характеру можуть бути визначення рівня ревматоїдного фактора в сироватці крові, антитіл до нуклеарних антигенів (Ana-screen), сполучної тканини (антиген Cole), визначення рівня ЦК і концентрації антистрептолізину-О. Частина хворих, у якої збільшення рівня цих параметрів відбувалося без підвищення захисних білків ротоглоткового секрету становила 4 обстежених, тобто 14.3% хворих на ХТ+РА можуть бути потенційними кандидатами на проведення тонзилектомії.

Так після проведених досліджень ми можемо говорити про три групи реакцій 1) група хворих з позитивною реакцією піднебінних мигдаликів і негативною реакцією з суглобів після проведення ТФАМ; 2) негативна реакція піднебінних мигдаликів і позитивна з боку суглобів; 3) група з позитивною реакцією піднебінних мигдаликів і позитивною реакцією імунологічного, біохімічного й загально-лабораторного плану після проведення ТФАМ.

У групі ХТ+ХГ використані дані, отримані у 43 хворих на хронічний тонзиліт, поєднаний з хронічним гломерулонефритом, яким проводився ТФАМ.

Визначали такі показники:

- вміст секреторної й мономерної форм ІgА та ІgG у РС;

- у сироватці крові визначали рівень специфічних антитіл до базальної мембрани клубочків (БМК) нирок, титри антистрептолізина-о, ЦК і рівень креатиніну, загального білка.

Припускається, що після проведення ТФАМ в мигдаликах хворих на ХТ+ХГ активуються процеси відтворення клітинної імунологічної пам'яті та антитілопродукції до мікробних антигенів за вторинним типом імунної відповіді, внаслідок чого збільшується рівень ЦК загального профілю. Не виключено, що як підвищення АСЛ-О, так і збільшення числа ЦК можуть бути пусковим моментом в активації імунопатологічних реакцій, в тому числі з тканинами нирок, при проведенні стимуляції. Однак, відсутність вираженого зростання рівня антитіл до БМК нирок, що було встановлено в попередніх дослідженнях, не дозволяє зробити висновок про існування такого аутоімунного механізму.

Далі нами було співставлено відхилення рівня імуноглобуліна А (секреторна форма) в ротоглотковому секреті і виявленими змінами біохімічних показників в крові та сечі хворих на ХТ +ХГ після проведення стимуляції. Проведення порівняльного часткового аналізу цих показників дозволило встановити, що у 7 із 21 обстеженого пацієнта збільшення рівня секреторного імуноглобуліна А в ротоглотковому секреті більш, ніж на 30% від вихідного рівня співпало з відсутністю виражених змін з боку біохімічних показників крові та незначно вираженими відхиленнями показників сечі (поява слідів білка). У 8 обстежених хворих підвищення секреторного імуноглобуліна А в слині поєднувалось з підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові, появою білка в сечі  $> 0,33$  pro mille, а також змінами деяких імунологічних показників (підвищення ЦК та АСЛ-О). У 6 хворих виявлено відсутність змін у вмісті секреторного IgA в ротоглотковому секреті після комбінованої стимуляції піднебінних мигдаликів і появою в крові підвищеного вмісту ЦК, АСЛ-О, креатиніну, а також збільшенням числа формених елементів крові та білка в сечі вище рівня умовної норми та власних вихідних показників.

Підсумовуючи проведені дослідження, можна зробити наступний «клініко-імунодіагностичний» висновок. Після проведення стимуляції піднебінних мигдаликів можна було виділити три типи реагування. Перший полягав в тому, що в РС збільшувався ( $> 30\%$  від вихідного рівня) вміст sIgA (наявність в мигдаликах функціонального резерву), була відсутня клініка загострення хронічних захворювань нирок, зміни в імунологічних і біохімічних показниках крові, відхилення в аналізах сечі і відсутність змін з боку захворювання суглобів.

Другий тип реагування був протилежний першому - не спостерігалось підйому рівня sIgA в РС, в крові збільшувався вміст антистрептолізина-О, ЦК, креатиніну, а в аналізах сечі виявлявся підвищений вміст білку і формених елементів.

Третій тип реагування після проведення стимуляції піднебінних мигдаликів був змішаним і досить варіабельним, де разом із збільшенням або навіть зниженням sIgA в РС були різні по вектору відхилення в імунобіохімічних показниках крові та сечі.

При виборі методу лікування хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні із захворюваннями нирок потрібне проведення вказаного тестування. При реагуванні за першим (позитивним) типом хворим слід проводити консервативне лікування, при реакції за другим (негативним) типом доцільною є тонзилектомія. При змішаному типі реагування можна рекомендувати курс консервативної терапії як ХТ, так і захворювань нирок і потім провести повторну процедуру тестування.

Питання про те, що після стимуляції піднебінних мигдаликів зміни рівня імунопатологічних реакцій при наявності РА або ХГ залишається відкритим. Наші дослідження свідчать про те, що мигдалики не продукують підвищеного вмісту АСЛ-О після стимуляції у хворих на ХТ + РА і антитіл до гломерул клубочків нирок групи хворих на ХТ+ХГ.

Найімовірніше зміна імунологічних реакцій притаманних супутньому захворюванню може здійснюватися непрямими механізмами, наприклад, цитокінами або регуляторними пептидами іншого походження. Належність піднебінних мигдаликів до органів імунітету, їх тісна взаємодія з епітеліальними структурами слизових оболонок (В.П. Бикова, 1999; О.Ф. Мельников, Д.І. Заболотний, 2002, 2008) дозволяють припускати наявність в мигдаликах різних чинників, здатних змінювати характер імунологічних реакцій у тому числі і з імунопатологічною спрямованістю. Відомо, що мигдалики містять групи регуляторних пептидів, здатних спрямовано змінювати тучноклітинну інфільтрацію слизової оболонки дихальних шляхів (Л.П. Калиновська, О.Ф. Мельников, 1984), виробляти лімфоцито-зстимулюючий чинник (О.Ф. Мельников, Д.І. Заболотний і співавт., 1997) чинити гальмівний вплив на зростання пухлин в культурі (С. А. Лакиза, 1997), тобто вплив піднебінних мигдаликів на імунологічні і імунопатологічні реакції організму, особливо при розвитку патологічних процесів, досить вагомо, що в найближчому майбутньому буде доведено на основі застосування методів швидко прогресуючої молекулярної імунології.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клініко-імунологічне підтвердження змін системного і місцевого імунітету у хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з хронічним гломерулонефритом і ревматичним артритом при проведенні ТФАМ; клініко-імунологічно обґрунтовано проведення ТФАМ для вирішення тактики лікування даної категорії хворих.

1. Клінічний отоларингологічний статус хворих на ХТ, поєднаного із хронічним гломерулонефритом (ХГ) або ревматичним артритом (РА) фактично не відрізнявся від звичайного ХТ.

2. Клініко статистичний аналіз зв'язку ХТ з виникненням ХГ або РА свідчить про можливість такого поєднання в 30% випадків хворих на хронічний тонзиліт.

3. Специфічних відхилень в рівнях клітинного та гуморального імунітету, включаючи показники місцевого імунітету, характерних для ХТ і ХТ з поєднаною патологією виявлено не було. Порушення імунітету для всіх груп ХТ можна класифікувати як вторинний імунодефіцит.

4. Для ХТ пов'язаного з РА порівняно з ХТ без супутніх захворювань, найбільш часто відмічається підвищенні рівні АСЛ-О, IgM, ревматоїдного фактора, антитіл до аlogenної сполучної тканини

5. Для ХТ поєднаного з ХГ, найбільш значимими відхиленнями в показниках імунітету від хворих на ХТ без поєднаної патології, є збільшення рівня ЦК, С-реактивного білка, та відхилення в аналізах сечі (білок, еритроцити).

6. Клініко-імунобіохімічний алгоритм імунодіагностичного стану мигдаликів, клінічного перебігу супутнього захворювання й стану імунітету включає визначення клінічних, імунологічних і біохімічних показників до проведення стимулюючого тесту й після його проведення. По порівнянню реакції мигдаликів, імунологічним показникам різного рівня й деяких біохімічних тестів характерних для ХТ із поєднаними захворюваннями судять про вибір методу лікування хронічного тонзиліту.

7. При проведенні локальної стимуляції піднебінних мигдаликів із застосуванням перемінного електромагнітного поля низької частоти та аплікації на мигдалики мікробних антигенів (РС-19) можна визначити три варіанти реакції:

- позитивний тип - в РС збільшувався (> 30% від вихідного рівня) вміст sIgA, була відсутня реакція з боку хронічного гломерулонефриту (ЦК, антитіл до БМК, креатинін, в сечі – білок, еритроцити) і ревматичного артриту (АСЛ-О, IgM, ревматоїдного фактора, антитіл до аlogenної сполучної тканини),

також відсутність клінічних ознак з боку супутньої патології – рекомендовано консервативне лікування ХТ.

- негативний тип - не підвищувався рівень sIgA у РС, у крові збільшувався вміст антистрептолізина-О, ЦК, креатиніна, IgM, ревматоїдного фактора, антитіл до аlogenної сполучної тканини а в аналізах сечі виявлявся підвищений вміст білка й формених елементів відбувалася реакція з боку РА і ХГ – рекомендовано хірургічне лікування ХТ.

- Третій тип - після проведення стимуляції піднебінних мигдаликів був змішаним і досить варіабільним, де поряд із збільшенням або навіть зниженням sIgA у РС були різні по вектору відхилення в імуно-біохімічних показниках, а також в аналізах крові й сечі – таким хворим рекомендовано консервативне лікування з послідуочим повторним тестуванням.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При виборі методу лікування хронічного тонзиліту при його сполученні з іншими захворюваннями (суглобів і нирок) варто проводити оцінку функціонального резерву піднебінних мигдаликів, стан загальних реакцій імунітету й факторів імунопатологічної спрямованості. Спосіб полягає в трикратній стимуляції піднебінних мигдаликів ПЄМП (10 хв, 15 мтл, 1 раз на добу) з поверхні шиї й аплікація на поверхню мигдалика препарату ІРС 19 у вигляді однократного розбризкування. Процедури проводять протягом трьох днів. Секреторний імуноглобулін класу А у слині визначають натще до початку процедур і через 4-5 днів після її закінчення. Збільшення вмісту цього імуноглобуліну на 1/3 і більше від початкового рівня варто розглядати як наявність у мигдаликах функціонального резерву, що дає можливість проведення консервативної терапії при відсутності реакцій з боку нирок або суглобів, негативних реакцій з боку факторів .

2. При неможливості провести повне імунологічне обстеження хворих на ХТ варто провести скорочене імунологічне дослідження з урахуванням значимості імунодіагностичних тестів, але з обов'язковим дослідженням рівня секреторного імуноглобуліну А в слині, ревматоїдного фактора в крові при ревматичному артриті й рівнів сечовини й креатиніна в крові, білка й формених елементів у сечі при хронічних запальних захворюваннях нирок.

3. При функціональній недостатності піднебінних мигдаликів хворих на ХТ при наявності ревматичного артрити або хронічного гломерулонефриту при виборі хірургічного лікування в комплекс обов'язкових заходів при підготовці хворого до проведення тонзилектомії варто проводити імунологічну обґрунтовану корекцію.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових праць, з яких 3 – у фахових виданнях, які рекомендовані ВАК України. Отримано Деклараційний патент України на корисну модель, 4 тези "Журнал вушних, носових і горлових хвороб" та 4 статті у інших наукових виданнях.

1. Определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в зонах низких концентраций / О. Ф. Мельников, М. М. Кобицкий, И. В. Казане, Т. Г. Кунах, И. В. Калущкий, А. Д. Бондарчук // Імунологія та алергологія. - 2003. - № 3. - С. 13-15. (Автор проводив вибір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

2. Влияние иммуномодуляторов in vitro на экспрессию CD – антигенов на лимфоциты периферической крови больных хроническим тонзиллитом / О. Ф. Мельников, В. В. Олейник, М. Б. Самбур, А. Д. Бондарчук, Ю. А. Молочок, А. И. Каминская // Імунологія та алергологія. - 2004. - № 3. - С. 7-9. (Автор проводив статистичну обробку результатів, підготовка статті до друку).

3. Локальный цитокиновый и иммуноглобулиновый статус у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей / О. Ф. Мельников, В. И. Шматко, О. Г. Рыльская, А. Д. Бондарчук, Д. Д. Заболотная, П. В. Куц // Імунологія та алергологія. - 2005. - № 2. - С. 15-16. (Автор проводив статистичну обробку результатів, підготовка статті до друку).

4. Мельников О. Ф. Иммунологические подходы к оценке состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите при наличии внетонзиллярных патологий / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, А. Д. Бондарчук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 5. – С. 86. (Автор проводив відбір та клінічне обстеження хворих, збір матеріалу для дослідження).

5. Иммунодиагностика в определении лечебной тактики при хроническом тонзиллите и воспалительных заболеваниях почек / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, О. Д. Бондарчук, А. И. Каменская // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 3. – С.173-174. (Автор проводив відбір та клінічне обстеження хворих, збір матеріалу для дослідження, написання статті).

6. Мельников О. Ф. Клініко-імунологічні підходи до вибору методу лікування хворих на хронічний тонзиліт при запальних захворюваннях нирок / О. Ф. Мельников, В. В. Кіщук, О. Д. Бондарчук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 3(с). – С. 22-23. (Автор проводив відбір та клінічне обстеження хворих, збір матеріалу для дослідження, написання статті).



7. Бондарчук О. Д. Імунологічні та біохімічні показники при навантажувальному тесті на піднебінні мигдалики у хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні з хронічними захворюваннями нирок / О. Д. Бондарчук, В. В. Кіщук, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5(с). – С. 29-30. (Автор проводив відбір та клінічне обстеження хворих, збір матеріалу для дослідження, написання статті).

8. Бондарчук О. Д. Імуноглобуліновий статус у хворих на хронічний тонзиліт при консервативному лікуванні / О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко // Матеріали XII Університетської (XXXXII Вузівської) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців, (Вінниця, 18 трав. 2006 р.). - Вінниця, 2006. - С. 5-7. (Автор проводив формулювання діагностичних заключень, написання статті, ідея дослідження).

9. Лобко К. А. Рівень секреторного Ig A у ротоглотковому секреті вагітних жінок з хронічним тонзилітом / К. А. Лобко, О. Д. Бондарчук // Матеріали XII Університетської (XXXXII Вузівської) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців, (Вінниця, 18 трав. 2006 р.). - Вінниця, 2006. - С. 23-24. (Автор проводив аналіз авторефератів по темі, підготовка статті до друку).

10. Бондарчук О. Д. Зміни імунологічного статусу хворих на хронічний тонзиліт при консервативному лікуванні / О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко // Матеріали XIII Університетської (XXXXIII Вузівської) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців, (Вінниця, 24 трав. 2007 р.). - Вінниця, 2007. - С. 11-12. (Автор проводив формулювання діагностичних заключень, написання статті, ідея статті).

11. Лобко К. А. Секреторний Ig A ротоглоткового секрету вагітних жінок / К. А. Лобко, О. Д. Бондарчук // Матеріали XIII Університетської (XXXXIII Вузівської) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців, (Вінниця, 24 трав. 2007 р.). - Вінниця, 2007. - С. 36-37. (Автор проводив аналіз авторефератів по темі, підготовка статті до друку).

12. Пат. 26454 Україна, МПК А 61 В 5/00. Спосіб вибору тактики лікування хворих на хронічний тонзиліт при запальних захворюваннях нирок / О. Ф. Мельников, В. В. Кіщук, О. Д. Бондарчук ; заявник і патентовласник Ін-т отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка АМН України. - № u200704341 ; заявл. 19.04.07 ; опубл. 25.09.07, Бюл. № 15.

## АНОТАЦІЯ

**Бондарчук О. Д. Діагностичні підходи у виборі методу лікування хворих на хронічний тонзиліт при хронічних захворюваннях суглобів і нирок. - Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченко АМН України, Київ, 2010.

У дисертації наведено клініко – діагностичні підходи у виборі методу лікування хворих на хронічний тонзиліт при поєднанні його з хронічними захворюваннями суглобів і нирок. Для визначення тактики лікування проведено клініко–лабораторні та імунологічні обстеження хворих на хронічний тонзиліт у поєднанні його з хронічним гломерулонефритом (ХГ) і ревматичним артритом (РА). Лабораторні методи включали використання методик різного рівня й призначення й можуть бути умовно розділені на кілька груп. Загальноклінічні лабораторні методи включали визначення ШОЕ, лейкоцитарної формули, С-реактивного білка, аналізів сечі на вміст білка й формених елементів крові. Імунологічне тестування складалося з визначення факторів системного імунітету: ревматоїдного фактора (Orgentic, Німеччина), лактоферрина (Вектор-Бест, Росія), антистрептолізіна-О – (Рафтоцит, Росія), антитіл до ДНК (Ana-screen, Orgentic), до базальної мембрани клубочків нирок (Orgentic) імуноглобуліну М, Т-лимфоцитів, К-кілерів, антитіл до лімфоцитів мигдаликів, ЦІК і активність фагоцитозу, цитокинів –інтерлейкіна-1,10,8, гамма-інтерферону (Цитокін, Росія). Локальний імунітет оцінювали за вмісту імуноглобулінів (включаючи секреторний IgA) і лактоферина. Біохімічні методи склалися з визначення загального білка в сироватці крові хворих і здорових донорів, кретиніну (Е.А.Кост, 1968). Аналіз результатів проводився до та після проведення ТФАМ. Під нашим спостереженням перебувало 122 пацієнти, з них 20 людей склали групу практично здорових донорів, 31 - групу хворих на хронічний тонзиліт без ознак супутньої патології, 28 - хворих на хронічний тонзиліт з наявністю ревматичного артриту, 43 - хворих на хронічний тонзиліт мали поєднане захворювання у вигляді хронічного гломерулонефриту. Проведенні дослідження виявили зміни в показниках місцевого і загального імунітету та біохімічних показників крові і сечі після стимуляції мигдаликів і дали змогу зробити такий «клініко - імунодіагностичний» підсумок: перший тип - в РС збільшувався (> 30% від вихідного рівня) вміст sIgA, була відсутня реакція з боку хронічного гломерулонефриту і ревматичного артриту. Другий тип - не підвищувався рівень sIgA у РС, у крові збільшувався вміст антистрептолізіна-О, ЦІК, креатиніна, а в аналізах сечі виявлявся підвищений вміст білка й формених елементів. Третій тип - після проведення стимуляції піднебінних мигдаликів

був змішаним і досить варіабільним, де поряд із збільшенням або навіть зниженням sIgA у РС були різні по вектору відхилення в імуно-біохімічних показниках крові й сечі (рекомендують повторний тест).

**Ключові слова:** хронічний тонзиліт, ревматичний артрит, хронічний гломерулонефрит, місцевий і системний імунітет, ТФАМ.

## АННОТАЦІЯ

**Бондарчук О. Д. Диагностические подходы к выбору метода лечения больных хроническим тонзиллитом при хронических заболеваниях суставов и почек. - Рукопись.**

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колосийченка АМН Украины, Киев, 2010.

В диссертации представлены клинико-диагностические подходы к выбору метода лечения больных хроническим тонзиллитом при сочетании его с хроническими заболеваниями суставов и почек. Для определения тактики лечения проведены клинико-лабораторные и иммунологические обследования больных хроническим тонзиллитом в сочетании его с хроническим гломерулонефритом (ХГ) и ревматическим артритом (РА). Лабораторные методы включали использование методик разного уровня и назначения и могут быть условно разделены на несколько групп. Общеклинические лабораторные методы включали определение СОЭ, лейкоцитарной формулы, С-реактивного белка, анализов мочи на содержание белка и форменных элементов крови. Иммунологическое тестирование состояло из определения факторов системного иммунитета: ревматоидного фактора (Orgentic, Германия), лактоферрина (Вектор-бест, Россия), антистрептолизина-О – (Рафтоцит, Россия), антител к ДНК (Ana-screen, Orgentic), к базальной мембране клубочков почек (Orgentic) иммуноглобулина М, Т-лимфоцитов, К-киллеров, антител к лимфоцитам миндалин, ЦИК и активность фагоцитоза, цитокинов – интерлейкана-1,10,8, интерферон -  $\gamma$  (Цитокин, Россия). Локальный иммунитет оценивали при содержании иммуноглобулинов (включая секреторный IgA) и лактоферрина. Биохимические методы состояли из определения общего белка в сыворотке крови больных и здоровых доноров, креатинина (Е.А.Кост, 1968). Анализ результатов проводился до и после проведения ТФАМ (тест на функциональную активность миндалин - проведение стимуляции осуществляли как это описано в Патенте Украины 33382 А, в работах Д.И.Заболотного и соавт. (2000), В.В.Кищука (2001). Под нашим наблюдением находились 122 пациента, из них 20 людей составили группу практически здоровых доноров, 31 - группу больных хроническим тонзиллитом без признаков сопутствующей

патологии, 28 - больных хроническим тонзиллитом с наличием ревматического артрита, 43 - больных хроническим тонзиллитом имели сочетанное заболевание в виде хронического гломерулонефрита. Проведенное исследование определило изменения в показателях местного и общего иммунитета и биохимических показателей крови и мочи после стимуляции миндалин и дали возможность сделать такой «клинико-иммунодиагностичный» вывод, первый тип - в РС увеличивалось (> 30% от исходного уровня) содержание sIgA, было отсутствие реакции со стороны хронического гломерулонефрита и ревматического артрита, изменения в иммунологических и биохимических показателях крови, отклонений в анализах мочи (консервативное лечение ХТ). Второй тип - не повышался уровень sIgA в РС, в крови увеличивалось содержание антистрептолизина-О, ЦИК, креатинина, а в анализах мочи оказывалось повышенное содержание белка и форменных элементов (происходила реакция со стороны РА и ХГ – потому больному рекомендуют тонзиллэктомию). Третий тип - после проведения стимуляции небных миндалин был смешанным и достаточно вариабельным, где рядом с увеличением или даже снижением sIgA в РС были разные по вектору отклонения в иммуно-биохимических показателях крови и мочи (рекомендуют повторный тест).

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, ревматический артрит, хронический гломерулонефрит, местный и системный иммунитет, ТФАМ.

## ANNOTATION

**Bondarchuk O.D. Diagnostic approaches in the selection of treating the patients for chronic tonsillitis.** – Manuscript.

Dissertation for acquiring the scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.19. – otolaryngology. The institute of otolaryngology named after Pr. O. S. Kolomyichenko AMS of Ukraine, Kyiv, 2010.

The clinical and diagnostic approaches in the selection of the methods for chronic tonsillitis with its aggregation with the chronic disease of joints and kidneys are given in this dissertation. The clinical, laboratory and immunological examinations of the patients for chronic tonsillitis were taken with the connection of it with rheumatic arthritis (RA) and chronic glomerulonephritis (GN) for determination of treatment tactics. The laboratory methods included the usage of the different levels' methods and their determination and they can be divided into several groups. General clinical laboratory methods included determination of erythrocyte sedimentation speed, leukocyte formula, C-reactive protein, analysis of urine for protein content and formatic elements of blood. Immunological testing consisted of the determination of the system immunity factors: rheumatology factor( Orgentic, Germany), Lactoferrin (Vector-Best, Russia), antistreptolizin (Raftocyte, Russia),

antibody to DNK, to basal coil kidney membranes of immunoglobulin M, T-lymphocytes, K-killers, antibodies to tonsil lymphocyte, CIC, glomerulonephritis and activity of phagocytosis, cytokines- interleukin-1, 10, 8, gamma-interferon (Cytokine, Russia). The local immunity was estimated by the content of immunoglobulinus (including the sectioned IgA) and lactoferin. Biochemical methods consisted of the general protein in the blood serum determination of the patients and the donors, and creatinine. The analysis of the results was carried before and after the taking FATT (functional activity of tonsila test), the stimulation was carried as it was described in the Ukraine's License 33382 A, in the words of D.I.Zabolotniy and co-author (2000), V.V. Kishchuk . 122 patients were under our observation, among them 20 people made a group of almost healthy people, 31- a group with the chronic tonsillitis without features of concomitant pathology, 28 - a group with the chronic tonsillitis and rheumatic arthritis, 43- patients for chronic tonsillitis which had the linked disease of chronic glomerulo nephritis. The undertaken research found the changes in the indexes of local and general immunity and biochemical indexes of blood and urine after the stimulation of tonsils and gave the opportunity to make such a "clinical immunodiagnostic " summary, the first type – in RA got higher (> 30% from the basic level) content sIgA, there was no reaction from the side of chronic glomerulonephritis and rheumatic arthritis, changes in the immunological and biochemical indexes of blood, divagation in the urine's tests ( conservative treatment of CHR.T) The level of sIgA in the second type was not higher in RA. The content of antisterptolizin-O, cretanine enlarged, and in the urine samples was found the increased content of protein and formatic elements (the reaction took place from the side of RA and CHG – that's why patients are recommended tonsillectomy) . The third type had place after the stimulation of tonsils and it was mixed and variable, where together with increasing and decreasing of sIgA in RA were different in sector of divagation in immunobiochemical indexes of blood and urine ( the repeated test is recommended).

**Key words:** chronic tonsillitis, rheumatic arthritis, chronic glomerulonephritis, local and systematic immunity, FATT.

## **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ХТ	– хронічний тонзиліт
ХТ+РА	– хронічний тонзиліт поєднаний з ревматичним артритом
ХТ+ХГ	– хронічний тонзиліт поєднаний з хронічним гломерулонефритом
ЦК	– циркулюючі імунокомплекси
АСЛ-О	– антистрептолізин О
РС	– ротоглотковий секрет
РА	– ревматичний артрит
ХГ	– хронічний гломерулонефрит
ТФАМ	– тест на функціональну активність мигдаликів
ПЄМП	– перемінне електромагнітне поле

---

Підписано до друку 12.05.2010 р. Замовл. № 514.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.