

- ной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / [Ревизишвили А. Ш., Антонченко И. В., Ардашев А. В. и др.]. - М. : Новая редакция, 2009. - 304 с.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace*. - 2006. - Vol. 8. - P. 651 - 745.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - Executive summary // *European Heart J.* - 2006. - Vol. 27. - P. 2099 - 2140.
- Anti-arrhythmic therapy: diagnostic possibilities of signal-averaged electrocardiography and heart rate variability / I. P. Tatchachenko, N. V. Pozdniakova, V. A. Shevryev [et al.] // *Kardiologiya*. - 2003. - Vol. 43 (2). - P. 65-68.
- Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug product / A. Alt, H. Potthast, J. Moessinger [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2004. - Vol. 58 (1). - P. 145 - 150.
- Fuchs T. Use of a combination of class III and class IC antiarrhythmic agents in patients with electrical storm / T. Fuchs, R. Groysman, I. Meilichov // *Pharmacotherapy*. - 2008. - Vol. 28 (1). - P. 14 - 9.
- Hohnloser S. H. Sotalol / S. H. Hohnloser, M. Zabel, T. Krauze [et al.] // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 123. - P. 1220.
- Sica D. A. Gender and ITS effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: recent consideration / D. A. Sica, M. Wood, M. Hess // *Congest. Heart Fail.* - 2005. - Vol. 11 (3). - P. 163 - 166.
- Sköld Anna-Carin Danielsson. Developmental toxicity in the pregnant rabbit by the class III antiarrhythmic drug sotalol / Sköld Anna-Carin Danielsson, R. Bengt // *Pharmacology and Toxicology*. - 2001. - Vol. 88, Issue 1. - P. 34 - 39.
- Spear J. F. Gender and seasonally related differences in myocardial recovery and susceptibility to sotalol-induced arrhythmias in isolated rabbit hearts / J. F. Spear, E. Neil Moore // *J. of Cardiovasc. Electroph.* - 2000. - Vol. 11, Issue 8. - P. 880 - 887.
- Stall in treatment of pediatric cardiac arrhythmias / A. Celiker, C. Ayabakan, S. Ilzer [et al.] // *Pediatrics. International*. - 2001. - Vol. 43. - Issue 6. - P. 624 - 630.
- Szymkiewicz-Dangel J. Fetal arrhythmia-own experience // *Med. Wieku. Rozwoj.* - 2003. - Jul., Sep. 7 (3), Suppl. (1). - P. 241 - 254.
- The ESVM Investigators. Determinants of predicted antiarrhythmic drug efficacy in the ESVM trial // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 323.
- Trappe H. J. Cardiac arrhythmias during pregnancy - what to do? / H. J. Trappe // *Herz*. - 2003. - May. 28 (3). - P. 216 - 226.
- Vlagsma R. Supraventricular tachycardia and premature atrial contractions in fetus / R. Vlagsma, E. Hallensleben, E. J. Meijboom // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2001. - Feb. 17, Vol. 145 (7). - P. 295 - 299.
- Wegener F. T. Pharmacological therapy for ventricular arrhythmias: evidence for current treatment strategies and perspectives for the future / F. T. Wegener, G. Gronefeld, G. Duray [et al.] // *Internist*. - 2006. - P. 297 - 304, 306 - 307.
- Wolbrette D. L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues / D. L. Wolbrette // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - 2000. - Vol. 91 (6A). - P. 39D - 44D.

Дидик Н.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОТАЛОЛА

Резюме. На сегодняшний день существует много проблем в современной кардиологии, требующие глубокого изучения. Изложены современные подходы к использованию антиаритмических препаратов III класса. Показана возможность дифференцированного подхода к назначению соталол. Приведены оптимальные схемы комбинированной антиаритмической терапии. Описаны преимущества использования соталол перед другими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова: аритмии, антиаритмические препараты III класса, соталол.

Didyk N.V.

CLINICAL ASPECTS OF SOTALOL USE

Summary. There are a lot of very important problems in modern cardiology. Many of them need a profound and independent study. Modern approaches to the use of III Class antiarrhythmic drugs in cardiology have been described. The importance of differential mode of sotalol is emphasized. Optimal schemes of combined antiarrhythmic therapy are proposed. A vantages of sotalol versus other antiarrhythmic drugs have been demonstrated.

Key words: arrhythmia, III Class antiarrhythmics, sotalol.

Стаття надійшла до редакції 25.02.2014 р.

Дідик Наталя Василівна - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 483-4147; lysunets@mail.ru

© Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

УДК: 612.067:616.36:577.171.6

Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Резюме. У оглядовій статті наведені сучасні літературні дані, стосовно ролі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі хвороб печінки. Обговорюються перспективи використання інгібіторів даної регуляторної системи, у якості патогенетичного лікування хронічних дифузних хвороб печінки, які супроводжуються портальною та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: хвороби печінки, патогенез, ренін-ангіотензинова система.

Ренін-ангіотензинова система (РАС), або ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) - це гормональна система людини і ссавців, яка регулює кров'яний тиск і об'єм крові в організмі.

У даний час відомо, що при захворюваннях печінки надлишково експресуються не лише класичні компоненти РАС, такі як ренін, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), ангіотензин (АТ) II і АТ1-рецептори, але активуються також і компоненти альтернативної РАС - АПФ2, АТ1-7, мас-рецептори [Toblli et al., 2008]. Існує точка зору, що класичні компоненти РАС можуть сприяти розвитку фіброзу, тоді як альтернативні можуть активуватися для підтримки нормального гомеостазу.

При захворюваннях печінки зміна її цитоархітектури є результатом запалення й фіброзу. Ці зміни призводять до капіляризації синусоїдів гепатоцитів, підвищеного формування екстрацелюлярного матриксу і підвищеної резистентності гепатоцитів. Усе це утруднює печінковий кровотік і спричиняє портальну гіпертензію. Розширення ворітної вени, внаслідок підвищеної резистентності гепатоцитів, і оксидативний стрес призводять до вивільнення вазодилататорів, зокрема оксиду азоту, які запускають безліч компенсаторних механізмів, що мають значення для відновлення функціонуючого об'єму крові. Тригером є затримка в організмі натрію та води, а також стимуляція симпатичного відділу автономної нервової системи. Це призводить до виникнення асцити, периферичних набряків, гепаторенального синдрому, а також до підвищення гідродинамічного тиску у судинах, що є типовим для пацієнтів із хронічними дифузними хворобами печінки. Слід відзначити, що РАС безпосередньо залучена у цей процес [Lubel et al., 2008]. Отже, враховуючи дані беззаперечні факти, впливаючи на ланки РАС за допомогою інгібіторів АПФ або блокаторів ангіотензину II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [Коваленко, 2007]. Проте необхідно підтримувати рівновагу між можливими сприятливими ефектами і потенційними побічними реакціями такої терапії, оскільки активуються компенсаторні механізми РАС, необхідні для підтримки адекватної гемоциркуляції. Зокрема відомо, що АТ має важливе значення у прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). На сьогоднішній день відомо, що зірчасті клітини печінки (міофібробласти або клітини Ito) відіграють ключову роль у фіброгенезі печінки. Існують дані про те, що АТ II запускає активацію і диференціювання цих клітин у міофібробласти. Більше того, АТ II сприяє скороченню міофібробластів, їх проліферації, запускає вивільнення прозапальних цитокінів, а також сприяє накопиченню екстрацелюлярного матриксу [Драпкина, Тутнов, 2008]. Незважаючи на те, що обидва типи рецепторів до АТ II (АТ1 і АТ2) експресуються у печінці, АТ1-рецепторів набагато більше і тому вважається, що саме вони відповідають за всі ефекти, опосередковані АТ II. Проте інформації про дослідження дії АТ II при хворобах печінки у

доступній нам літературі виявилось небагато. На думку деяких авторів, це може бути пов'язано з необхідністю проведення множинних біопсій для гістологічного підтвердження регресу фіброзу. До того ж повільний прогрес фіброзу при багатьох хворобах, таких як хронічний вірусний гепатит С і НАСГ, досить утруднюють оцінку позитивного впливу антифібротичної терапії [Casillas-Ramirez, Amine, 2008]. Поодинокі клінічні дослідження присвячені вживанню блокаторів РАС при НАСГ. За даними одного із них, прийом лозартану у дозі 50 мг/добу протягом 48 тижнів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та НАСГ призводить до зниження рівня сироваткового феритину, ТФР- β 1 і амінотрансфераз [Lubel et al., 2008]. У частини пацієнтів відмічено зменшення рівня некроза запалення гепатоцитів.

Важливими ланками патогенезу хронічних хвороб печінки є інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, які стимулюють продукцію факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактору росту фібробластів), що призводить до проліферації гладеньких м'язів та міофібробластів, і, як наслідок, до вазоконстрикції [Cleland et al., 1998]. Інсулін також стимулює синтез ендотеліну, призводить до активації симпатoadреналової та РААС, підвищує реабсорбцію Na^+ у проксимальних та дистальних канальцях нефрону, на різних рівнях впливаючи на патогенез артеріальної гіпертензії. Таким чином, інсулінорезистентність, яка розвивається при багатьох хронічних дифузних хворобах печінки, також лежить в основі розвитку метаболічного синдрому, є кофактором багатьох патологічних процесів, захоплюючи до "смертельного каскаду" ряд органів та систем.

Печінку можна розглядати і як орган-мішень вільно радикального окиснення ліпідів, і як безпосереднє джерело прозапальних цитокінів. Не потребує доказів той факт, що хронічні гепатити, не залежно від їх етіології (вірусні, алкогольні, токсичні, тощо), супроводжуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів 1 та 6, фактору некрозу пухлин- α , а також С-реактивного білку у сироватці крові. Вони, у свою чергу, запускають цілий каскад запальних реакцій, які в результаті призводять до ушкодження гладеньком'язових структур кровоносних судин, ендотеліальної дисфункції та ушкодження самих гепатоцитів, формуючи таким образом "замкнуте коло". Установлено, що рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білку прямо корелює зі ступенем фіброзу та запальної активності у паренхімі печінки [Sutherland et al., 2004; Wieckowska et al., 2008].

На сьогоднішній день вважається, що найбільш перспективним та багатообіцяючим напрямком у лікуванні фіброзу печінки є зменшення активності РААС, яка, як було зазначено нами вище, відіграє одну із важливих ланок у патогенезі розвитку і прогресування фіброзу печінки. АТ II - основний ефектор РАС у регуляції гідродинамічного тиску крові і гомеостазі рідини в організмі. Його дія опосередковується двома типами рецепторів, які експресуються багатьма тканинами та органами, у тому

числі і у печінці. Експресія TGF- β 1 - ключового цитокіну у розвитку фіброзу печінки, відбувається під дією AT II. Експериментальними дослідженнями встановлено, що блокатори рецепторів AT II першого типу, а також інгібітори АПФ сповільнюють процес фіброзування у печінці [Roskey, 2005].

Також експериментальними дослідженнями доведено, що при накладанні лігатури на жовчні протоки, антагоністи рецепторів AT II першого типу (AT1) знижують накопичення колагенових волокон у печінці. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів AT 1 сповільнюють прогресування фіброзу печінки без індукції гіпотензивної відповіді, що було підтверджено морфологічно. Дана група препаратів блокує стимульовану AT II продукцію TGF- β 1 та експресію мРНК TGF. Незважаючи на відсутність зниження активності АЛТ і АСТ, гістологічна картина при їх застосуванні покращувалась. Наведені результати засвідчують про пряму антифібротичну дію блокаторів рецепторів AT II [Kurikawa et al., 2003].

Таким чином, фіброз печінки, відповідно до сучасних поглядів, являє собою одну з послідовних стадій хронічних дифузних хвороб печінки, що характеризується збільшенням у ній кількості колагену та інших матриксних білків, які порушують архітектоніку печінкової тканини та призводять до розвитку печінково-клітинної недостатності.

Фіброз печінки розглядається як репаративний процес у відповідь на ушкодження, який перебігає різноспрямовано і може бути потенційно зворотнім. Тому, раннє виявлення і уточнення стадії фіброзу дозволяє своєчасно призначити адекватну, патогенетично обґрунтовану терапію, спрямовану на зниження темпів прогресування та не допустити розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Розуміння молекулярних механізмів фіброзу печінки, функцій основних клітин, що беруть участь у процесах фіброзоутворення, репаративних процесів, дозволило протягом останніх десятиріч почати пошук ефективних протифібротичних препаратів. Визначення властивостей, які необхідні для ефективного протифібротичного засобу, дозволить у майбутньому розробити алгоритм цілеспрямованого лікування цих пацієнтів.

Подальші досягнення в розумінні суті, діагностики і лікування фіброзу печінки залежатимуть від досліджень фундаментальних механізмів фіброгенеза, що, безумовно, вплине на прогноз, тривалість і якість життя пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [Бабак, Колесникова, Кравченко, 2009].

Опубліковано результати проспективного рандомі-

зованого клінічного дослідження, у якому оцінювали ефективність і безпеку різних схем антигіпертензивної терапії в пацієнтів з АГ і НАСГ [Довженко та ін., 2011; Драпкина, Тутнов, 2008; Casillas-Ramirez et al., 2008; Lubel et al., 2008].

Проведені клінічні дослідження показали позитивний вплив препарату "Лізиноприл" на синдром ПГ при АЦП шляхом на основі покращення доплерографічних показників [Самогальська, Лобанець, 2010].

Враховуючи роль печінки в процесі метаболізму більшості лікарських засобів, у пацієнтів із хворобами даного органу більш доцільним є застосування інгібіторів АПФ, які не підлягають печінковому метаболізму (наприклад, лізиноприл).

У літературі з'являються нові дані про безпосередній позитивний вплив іАПФ на стан печінкової паренхіми. Одне з проведених наукових досліджень показало, що перебіг вірусного гепатиту С у пацієнтів з артеріальною гіпертензією є більш сприятливим, ніж у нормотоніків. Також встановлено, що у пацієнтів, які отримують іАПФ, при гістологічному дослідженні печінки виявлено менший ступінь фіброзу і нижчу активність трансаміназ у сироватці крові. Установлені відмінності можуть бути пов'язані з впливом іАПФ на РААС, а також ефекти AT II [Sutherland et al., 2007].

Отже, саме локальна РААС бере участь у регуляції фіброгенезу у печінці, а також у патогенезі портальної гіпертензії. Тому, саме лізиноприл, який не підлягає печінковому метаболізму, може бути препаратом вибору у хворих на патологію печінки, яка ускладнюється портальною гіпертензією, або на тлі супутньої артеріальної гіпертензії [Song, White, 2002], що було підтверджено експериментально [Yayama et al., 2007; Ramalho et al., 2002]. На тлі прийому лізиноприлу регенерація печінки виявилась максимальною, а також значно зменшувалась мононуклеарна інфільтрація печінки [Gokcimen, 2007].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. РААС бере участь у регуляції фіброгенезу у печінці, а також у патогенезі портальної гіпертензії.

Перспективним у лікуванні хронічних хвороб печінки та портальної гіпертензії є застосування інгібіторів АПФ, які не метаболізуються у печінці. Експериментальні дослідження по вивченню молекулярних механізмів печінкової регенерації при хронічних дифузних хворобах печінки на тлі введення іАПФ дозволить удосконалити патогенетичну терапію даної патології.

Список літератури

Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 2 (46). - С. 5 - 17.

Драпкина О. М. Особенности лечения

артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени / О. М. Драпкина, Д. А. Тутнов // Рос. мед. вестн. - 2008. - № 3 (XIII). - С. 43 - 48.

Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандар-

ти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко - Київ : Бізнес Поліграф, 2007. - 128с.

Констиляція ішемічної хвороби серця і неалкогольної жирової хвороби печінки: питання патогенезу / М. М.

- Довженко, А. Я. Базилевич, І. О. Волошенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации. Кардиология*. - 2011. - № 368. - Электронный ресурс. Режим доступа до журналу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/17732>
- Самогальська О. Є. Вплив лізиноприлу на прояви портальної гіпертензії при алкогольних цирозах печінки / О. Є. Самогальська, Н. В. Лобанець // *Світ медицини та біології*. - 2010. - № 2. - С. 151 - 154.
- ACE inhibition and AT1-receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J. E. Toblli, M. C. Munoz, G. Cao [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. - 2008. - № 16 (4). - P. 770 - 776.
- An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate Cells / N. Kurikawa, M. Suga, S. Kuroda [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. - 2003. - Vol. 139. - P. 1085 - 1094.
- Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors / K. Yayama, K. Sugiyama, R. Miyagi [et al.] // *Biol Pharm Bull*. - 2007. - № 30 (3). - P. 591 - 594.
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats / F. S. Ramalho, L. N. Ramalho, O. Castro-e-Silva [et al.] // *Hepatogastroenterology*. - 2002. - № 49 (47). - P. 1347 - 1351.
- Effect of lisinopril on rat liver tissues in L-NAME induced hypertension model / A. Gokcimen, A. Kocak, S. Kilbas [et al.] // *Mol. Cell. Biochem*. - 2007. - № 296 (1-2). - P. 159 - 164.
- Essential hypertension and chronic viral hepatitis / G. Parrilli, F. Manguso, L. Orsini [et al.] // *Dig. Liver Dis*. - 2007. - № 39 (5). - P. 466 - 472.
- Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B. G. Papouchado, Z. Li [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. - 2008. - № 103. - P. 1372 - 1379.
- Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury / A. Casillas-Ramirez, M. Amine-Zaouali, M. Massip-Salcedo [et al.] // *Crit. Care Med*. - 2008. - № 36 (4). - P. 1256 - 1266.
- Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S. J. Cleland, J. R. Petrie, S. Ueda [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. - 1998. - № 25 (3-4). - P. 175 - 184.
- Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men / S. H. Park, B. I. Kim, J. W. Yun [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol*. - 2004. - № 19 (6). - P. 694 - 698.
- Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J. S. Lubel, C. B. Herath, L. M. Burrell [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol*. - 2008. - № 23 (9). - P. 1327 - 1338.
- Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. - 2005. - Vol. 3. - P. 95 - 107.
- Song J. C. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update / J. C. Song, C. M. White // *Clin. Pharmacokinet*. - 2002. - № 41 (3). - P. 207 - 224.
- Sowers J. R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. S. Sowers, J. D. Peuler // *J. Lab. Clin. Med*. - 1993. - № 123. - P. 647 - 652.
- Sutherland J. P. The metabolic syndrome and inflammation / J. P. Sutherland, B. McKinley, R. H. Eckel // *Metab. Syndr. Relat. Disord*. - 2004. - № 2. - P. 82 - 104.

Рыкало Н.А., Береговенко Ю.М.

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Резюме. В обзорной статье приведены современные литературные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе болезней печени. Обсуждаются перспективы использования ингибиторов данной системы, в качестве патогенетического лечения хронических диффузных болезней печени, которые сопровождаются портальной и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: болезни печени, патогенез, ренин-ангиотензиновая система.

Rykalo N.A., Berehovenko Y.M.

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN LIVER DISEASE

Summary. In the review of the article the current literature data on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of liver diseases are presented. The perspective inhibitors of this system, as a pathogenetic treatment of chronic diffuse liver diseases that are accompanied by portal and arterial hypertension are discussed.

Key words: liver disease, pathogenesis, renin-angiotensin system.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова rikalo77@mail.ru

Береговенко Юлія Михайлівна - старший лаборант кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова julia.bereg@mail.ru

© Маєвський О.Є.

УДК: 618.19-006.6-07:615.37

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ З

ВИКОРИСТАННЯМ ОНКОМАРКЕРІВ, СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Резюме. Статистичні дані останніх років свідчать про невідпинне зростання захворюваності і смертності від раку молочної залози в різних країнах. У теперішній час ця патологія займає перше місце в структурі захворюваності жінок, а частота