

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Серед різних видів екстрагенітальної паталогії у вагітних гіпертензивні стани займають одне із провідних місць.

За даними ВООЗ серед причин материнської смертності біля 40% випадків приходить на гіпертензивні синдроми будь-якого генезу. Артеріальна гіпертензія при цьому складає у 5-15% вагітних. Із них у 70% має місце пізній гестоз, у 15-25% – гіпертонічна хвороба, у 2-5% – вторинні артеріальні гіпертензії при захворюваннях нирок та ендокринних порушеннях (Шехтман М.М., 2000; Юзько О.М., Григоренко П.П., Жилко О.Л., 1996; Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А., 1997)

Багаточисленні ускладнення, такі як фетоплацентарна недостатність, внутрішньоутробна гіпоксія плоду, передчасні пологи, відшарування нормально розташованої плаценти, порушення мозкового кровообігу, еклампсія, відшарування сітківки, коагулопатичні кровотечі зумовлені гіпертензивними станами у матері та викликають гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС у плода і новонародженого і можуть призвести його до загибелі чи глибокої інвалідності в подальшому (Сидорова І.С., 1996; Айламазян Э.К., 1997; Рогов В.А., Тареева І.Е. 1994; Smith М.А., 1993.).

Тому важливим питанням в сучасному акушерстві є раціональне розродження вагітних із артеріальною гіпертензією, як одного із відповідальних моментів завершення вагітності (Дашкевич В.Е., Гутман Л.Б., Мелліна І.М., Мокрик Г.А., 1999)

В наш час загальноприйнятим методом розродження жінок з гіпертензивними синдромами є тривала допологова підготовка родових шляхів вагітних створенням ЕГВК фону з подальшою стимуляцією пологової діяльності утеротоніками, найчастіше окситоцином, на фоні попередньо виконаної амніотомії. Однак, остання при непідготовлених пологових шляхах приводить до численних ускладнень і, в кінцевому результаті, до оперативного розродження жінок шляхом кесарського розтину та народженням дітей з дихальними розладами. В результаті цього зростають показники перинатальної захворюваності та смертності. (Степанківська Г.К., Венцківський Б.М., 1997; Holden А.С., Castillo М., 1995).

Враховуючи багаточисленні ускладнення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду як з боку матері, так і плоду провідні вчені акушер-гінекологи роблять перші як теоритичні так практичні спроби у вирішенні питання розродження жінок з гіпертензивними станами. Перевагу в даному питанні на теперішній час вчені віддають простагландинам, багатогранні властивості яких почали інтенсивно вивчатись в останні 10 років (Жук

C.I., 1995; Венцківський Б.М., Сенчук А.Я., Гордеева Є.Д., 1999; Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000; Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., 1992;; Calder A.A., 1997; Carlan S.J., O'Brien W.F., Logan S., 1996; Summers L., 1997; Michael H., Willam F. R., Jeffrey D.S., Eleanor C.L., 1998). На теперішній час встановлено, що простагландинові препарати груп  $F_{2a}$  та  $E$  володіють утеростимулюючим ефектом різного ступеню, в залежності від концентрації. Однак, не вивченим залишається питання про їх вплив на рівень АТ. В зв'язку з цим особливого значення набуває вивчення взаємозв'язку між утеростимулюючою дією препаратів та їх впливом на рівень АТ. Іншим важливим аспектом даної проблеми є необхідність розробки принципів та методів при розродженні жінок із гіпертензивними станами із застосуванням простагландинових препаратів, які б мали, окрім утеростимулюючого, гіпотензивний вплив. Саме з цих позицій ми виходили, виконуючи дане дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: "Клініко-математичні методи прогнозування, профілактики, лікування деяких видів акушерської і гінекологічної патології внаслідок дії факторів зовнішнього середовища і виробництва", № державної реєстрації 0196U004917.

**Мета дослідження.** Зменшити кількість ускладнень з боку матері та плоду у жінок з гіпертензивними станами шляхом розробки патогенетично обгрунтованих методик розродження вагітних із застосуванням різних груп простагландинових препаратів.

#### *Завдання дослідження:*

1. Проаналізувати перебіг вагітності і пологів, стан плода та новонародженого у жінок з гіпертензивними станами.
2. Вивчити вплив різних груп простагландинів ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_{2a}$ ) на скорочувальну активність міометрію поза вагітністю та при вагітності (за даними експерименту).
3. Вивчити вплив різних груп простагландинів на рівень артеріального тиску у вагітних тварин (експериментальна частина).
4. Визначити взаємозв'язок між характером пологової діяльності та рівнем артеріального тиску у жінок з гіпертензією при застосуванні різних методів допологової підготовки та розродження.
5. Розробити та патогенетично обгрунтувати різні методики допологової підготовки і розродження жінок з гіпертензивними синдромами з використанням різних груп простагландинових препаратів та впровадити їх в практичне акушерство.

*Об'єкт дослідження:* гіпертензивні стани у вагітних, їх ускладнення та методи допологової підготовки і розродження при цій паталогії

*Предмет дослідження:* вагітні жінки, простагландини груп  $E_2$ ,  $E_1$  і  $F_{2a}$ , їх вплив на скорочувальну активність матки та рівень АТ

*Методи дослідження:* клінічні, інструментальні, біохімічні, експериментальні та методи математичної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В умовах експерименту вперше встановлено взаємозв'язок між утеростимулюючою дією та рівнем АТ у тварин при застосуванні простагландинів різних груп.

Доведено, що ПГ  $E_2$  і  $E_1$  здійснюють виражений гіпотензивний ефект, в той час як ПГ  $F_{2a}$  в тих же дозах викликали підвищення рівня АТ.

Встановлено, що у вагітних тварин ступінь гіпотензивної реакції на дію ПГ  $E_1$  відповідає такому у невагітних, в той час, як при дії ПГ  $E_2$  вона нижча ніж у невагітних. Також, принциповою відмінністю ПГ групи  $E_1$  від ПГ  $F_{2a}$  і  $E_2$  являється його здатність здійснювати утеростимулюючу дію по відношенню міометрія в ранні терміни вагітності.

Вперше розроблено науково обгрунтований підхід до розродження жінок з гіпертензивними станами, оснований на даних експериментальних досліджень.

Проведена порівняльна оцінка ефективності різних методик розродження вагітних з гіпертензивними синдромами, які склались з різних препаратів, що володіють утеротонічним ефектом.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена декларацій-ним патентом на винахід "Спосіб індукування пологів у вагітних з гіпертензивними синдромами" № 50689 А; заявлено 13.06.02; опубліковано 15.10. 02.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати в експериментальних дослідженнях є підставою для диференційного підходу в акушерській практиці щодо застосування різних груп ПГ при розродженні жінок з гіпертензивними синдромами.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику програмоване розродження жінок з гіпертензивними синдромами в залежності від їх важкості, засноване на допологовій підготовці шийки матки та в/в індукції пологів простагландиновими препаратами групи  $E_2$ .

Удосконалена тактика ведення пологів у жінок з гіпертензивними станами впроваджена в практичну роботу пологових будинків №1 та №2 м. Вінниці, пологового відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім.М.І.Пирогова, лікарні "Центр матері та дитини" м. Вінниці та ЦРЛ м.Ямполья і м. Крижополя (Вінницької області), пологового будинку №4 м. Київ.

**Особистий внесок здобувача.** Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно виконано пошук та аналіз наукової літератури і патентної інформації з проблеми гіпертензивних станів у вагітних.

Дисертантом самостійно виконано експериментальне дослідження впливу різних груп простагландинів ( $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_{2a}$ ) на скорочувальну активність міометрію поза вагітністю та при вагітності, а також на рівень артеріального тиску у вагітних тварин.

Розроблено спеціальну карту обстеження вагітної. Самостійно проведено комплексне обстеження вагітних з подальшим розподілом їх на групи, в залежності від етіології артеріальної гіпертензії та методів розродження з застосуванням клінічних, лабораторних та інструмент-тальних методів дослідження

Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертації викладені на: наукових конференціях молодих вчених Вінницького національного медичного університету (м. Вінниця, 1999,2000); засіданнях Вінницького обласного відділення Української асоціації акушер-гінекологів (2000,2001); пленумі асоціації акушер-гінекологів України “Кесарський розтин в сучасному акушерстві” (м. Сімферополь, 1998 р.); на симпозіумі з міжнародною участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології” (м. Вінниця, 1998); на Республіканській науково-практичній конференції “Простагландини в сучасному акушерстві” (м. Київ, 1999). Отримано деклараційний патент на винахід “Спосіб індукування пологів у вагітних з гіпертензивними синдромами” № 50689А; заявлено 13.06.02; опубліковано 15.10. 02.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для студентів, лікарів-інтернів та клінічних ординаторів на кафедрах акушерства та гінекології №1 та №2 Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 робіт з них 5 у фахових виданнях затверджених ВАК України.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 128 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи, 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та бібліографічного

показчику літератури, який нараховує 221 джерело, з яких 89 іноземних. Робота ілюстрована 19 таблицями та 37 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи досліджень.** Для вирішення поставлених завдань комплексно обстежено 208 вагітних з гіпертензивними станами, з яких у 107 жінок (I група) діагностовано пізній гестоз, у 37 (II група) – есенціальну гіпертонічну хворобу, у 33 (III група) – захворювання нирок, яке супроводжувалося гіпертензією, у 31 (IV група) – вегетосудинну дистонію по гіпертонічному типу. Серед жінок з пізніми гестозами з прееклампсією легкого ступеня було 47 жінок (22,6%), середнього та важкого ступеня – 60 вагітних (28,84%); вагітних з гіпертонічною хворобою I стадією було 37 жінок (17,79%) та 29 вагітних (13,94%) з II стадією захворювання; із захворюванням нирок склали 20 жінок (9,62%) з хронічним гломерулонефритом (ХГН) та 13 (6,25%) з пієлонефритом. Для виявлення оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, визначали біофізичний профіль плода. УЗД плода виконували за допомогою апарату “Siemens”, де за шкалою A.Vintzileos (1983) оцінювали біофізичний профіль плода. Кардіотокографічні дослідження проводили використовуючи апарат “OTE Biomedika”, для оцінки отриманих параметрів використовували шкалу Fisher W.M. (1976).

В залежності від методики допологової підготовки шийки матки та способу індукції пологів всі жінки, що досліджувались, були розподілені на 4 групи: I групу склали 50 вагітних, яким допологову підготовку проводили шляхом створення ЕГВК-фона та індукція пологів проводилась внутрішньовенною інфузією розчину окситоцина; до II групи увійшло 50 жінок, допологову підготовку яким проводили шляхом введення в цервікальний канал Препідил гель (0,5 мг дінопростона в 2,5 мл геля для ендоцервікального введення – препарат ПГЕ<sub>2</sub>) і родозбудження проводили внутрішньовенним введенням розчину окситоцина; до III групи віднесено 50 вагітних, яким допологову підготовку проводили із застосуванням вагінальних таблеток Простин Е<sub>2</sub> (3 мг дінопростона) з наступною стимуляцією пологової діяльності внутрішньовенною інфузією розчину Простину Е<sub>2</sub>; IV групу склали 58 вагітних, яким для “дозрівання” шийки матки застосовували вагінальний гель Простин Е<sub>2</sub> (1 мг дінопростона в 2,5 мл геля), який вводили в заднє склепіння піхви, посилення пологової діяльності проводили в/в введенням розчину Простину Е<sub>2</sub>, який володіє вираженим гіпотензивним ефектом (при необхідності).

Експериментальна частина роботи виконана в лабораторно-дослідницькому відділі Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України під керівництвом професора А.Г. Ципкуна.

Скорочувальна активність досліджувалась *in vitro* на ізольованих відрізках рогів матки невагітних, уже раніше народжуваних, 22 крольчих і 33 самок щурів, які знаходились в стадії спокою. Стадію естрального циклу визначали при біомікроскопії вагінальних мазків і оцінювали по А. В. Стефанову (1998).

Дослідження на міометрії 36 вагітних самок білих щурів проводили на 5-6-й, 13-14-й і 19-20-й дні вагітності, що відповідає I, II і III триместрам вагітності у людини, а також в першу добу після пологів. На міометрії 29 крольчих аналогічні дослідження виконано у терміні вагітності 9-10, 19-20 і 29-30 днів, що для цього виду тварин з тривалістю вагітності 30-32 дня також відповідає I-му, II-му і III-му триместрам вагітності. Проаналізовано також вплив ПГ різних груп на міометрій крольчих в першу добу після пологів.

Скорочувальну активність матки реєстрували за допомогою механотрона 6MX1С, який являє собою подвоєний діод (довжина з стержнем 110 мм), що забезпечує перетворення механічної напруги в електричний сигнал.

У дослідах *in vivo* на 29 крольчих паралельно з вивченням скоротливої активності матки одночасно реєстрували рівень артеріального (АТ) і венозного (ВТ) тиску.

З цією метою у крольчих через серединний розріз в ділянці шиї оголяли загальну сонну артерію і яремну вену. Артеріальний тиск реєстрували ртутним манометром, венозний - водяним, запис здійснювали на плівці кімографа.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері " Pentium 233 " за допомогою стандартного програмного пакету "Statistica - 6,0" для Windows - 98.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень встановлено, що першородячих в обстежених групах жінок було 149 (71,63%), з них першовагітних -121 (58,17%), повторновагітних - 28 (13,46%). Жінок, що народжували раніше було 59 (28,37 %). За віком більшість жінок була до 30 років, за соціальним розподілом переважали жінки-службовці та робітниці. У вагітних з гіпертонічною хворобою та пізніми гестозами констатовано підвищену вагу тіла. Так, у жінок з масою тіла більше 70 кг гіпертонічну хворобу встановлено в 70%, пізні гестози - у 62 %.

При визначенні тяжкості пізніх гестозів вагітних такі клінічні симптоми, як рівень вимірювання АТ і вираженість набряків, не завжди були наявними. Так, у 42,55% жінок з преєклампсією легкого ступеня важкості і у 20% - з преєклампсією середнього та важкого ступеня взагалі клінічно не визначались

набряки. Величина систолічного артеріального тиску у вагітних з преєклампсією легкого ступеня важкості становила  $159,5 \pm 12,3$  мм рт.ст, а при преєклампсії середнього та важкого ступеня  $168,4 \pm 15,7$  мм рт.ст. ( $p > 0,05$ ). Більш вірогідним і постійним показником для оцінки тяжкості пізніх гестозів була величина протеїнурії. При преєклампсії легкого ступеня середні значення протеїнурії становили  $0,84 \pm 0,09$  г/л, при преєклампсії середнього та важкого ступеня –  $5,3 \pm 1,13$  ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи перебіг гіпертонічної хвороби в період вагітності відмічено, що в I та на початку II триместра більше ніж у половини обстежених жінок цифри АТ знаходились в межах, які спостерігалися і до вагітності. Лише в 13,0% хворих в указані терміни вагітності відмічалось зниження АТ. У 29,0% жінок мало місце підвищення АТ в I половині вагітності. В II половині вагітності по мірі збільшення її терміну у хворих гіпертонічною хворобою спостерігалось підвищення АТ. При цьому підвищення діастолічного АТ в досліджуваних хворих спостерігалось до  $118,3 \pm 12,6$  мм рт.ст., яке в більшості випадків було обумовлене приєднанням пізнього гестозу. Останній був діагностований в 69% випадків.

У вагітних з захворюванням нирок (особливо з хронічним гломерулонефритом) стійке підвищення АТ спостерігалось з 30-32 тижнів вагітності. Величина артеріального тиску становила  $163,8 \pm 16,4$  мм рт.ст. Пізній гестоз приєднувався в  $87,3 \pm 2,27\%$  випадків і характерною була значна протеїнурія  $6,48 \pm 1,19$  г/л

У жінок з вираженим гіпертензивним синдромом констатовано порушення гемокоагуляції в бік підвищення показників. Так, при преєклампсії середнього та важкого ступеня збільшуються показники гематокрита ( $41,3 \pm 3,4\%$ ), протромбінового індексу ( $109,04 \pm 0,4\%$ ), фібріногену А ( $6,12 \pm 0,12$  г/л), фібріногену В (++) та етанолового тесту (++)). Крім цього, відбувається прогресуюче зниження кількості тромбоцитів до  $156,3 \pm 15,3 \cdot 10^9$ /л, вмісту загального білка до  $58,50 \pm 0,44$  г/л.

У вагітних із захворюванням нирок відмічено скорочення часу згортання крові  $6,8 \pm 0,6$  хв, прогресуюче зменшення загального білка в плазмі крові до  $54,34 \pm 0,62$  г/л, зменшення кількості тромбоцитів до  $168,8 \pm 8,9 \cdot 10^9$ /л, збільшення вмісту фібріногена А до  $4,9 \pm 0,11$  г/л, виражено позитивна реакція на фібріноген В (+++) та позитивний етаноловий тест (++)). У жінок з гіпертонічною хворобою, особливо при приєднанні пізнього гестоза констатовано зменшення загального білка плазми крові до  $56,27 \pm 0,40$  г/л, збільшення протромбінового індексу до  $106,61 \pm 0,57$  %, фібріногену А до  $5,08 \pm 0,1$  г/л, позитивна реакція на фібріноген В (++)), етаноловий тест (+), прогресуюче зменшення кількості тромбоцитів до  $177,5 \pm 9,6 \cdot 10^9$ /л. Поряд з цим у вагітних з ВСД по

гіпертонічному типу не виявлено значених порушень серед параметрів гемокоагуляції та біохімічних показників крові.

У 26,0% вагітних з пізнім гестозом та у 54,0% жінок із захворюваннями нирок мала місце анемія в різні терміни вагітності проти 19,0% і 16,0% – у групах з гіпертонічною хворобою та ВСД по гіпертонічному типу відповідно

Загрозу переривання вагітності констатовано у 39,0% жінок з захворюваннями нирок та у 29,0% з гіпертонічною хворобою ще з першої половини вагітності. В другій половині вагітності загроза її переривання мала місце в 29,0% вагітних з пізнім гестозом та у 6,0% з вегетосудинною дистонією по гіпертонічному типу.

Фетоплацентарна недостатність у жінок з гіпертензивними станами супроводжувала вагітність у 76,0% жінок із захворюваннями нирок, у 70,0% і 62,0% вагітних з гіпертонічною хворобою та пізніми гестозами і лише в 13,0% випадках у пацієнток з ВСД по гіпертонічному типу.

Слід також зазначити, що у досліджуваних жінок часто мало місце несвоєчасне відходження навколоплідних вод. Спостерігалась залежність даного ускладнення від вираженості гіпертензивного синдрому. Якщо в групі жінок з ВСД по гіпертонічному типу несвоєчасне відходження навколоплідних вод нами встановлено в 9,0%, то при пізніх гестозах в 21,0%, а при захворюваннях нирок та гіпертонічній хворобі - в 24,0% і 29,0% відповідно.

Оцінюючи функціональний стан плода у вагітних з гіпертензією констатовано, що у жінок з вегетосудинною дистонією загальна сума балів за шкалою Fisher складала 8 балів, що відповідає нормальному внутрішньоутробному стану плоду. У жінок з пізніми гестозами сума балів була різною в залежності від ступеню важкості захворювання. Так, при прееклампсії легкого ступеню сума балів складала 6, а при середньому та важкому ступені прееклампсії - 5. В групах вагітних з гіпертонічною хворобою та захворюваннями нирок, які супроводжувались підвищеним артеріальним тиском сума балів за шкалою Fisher теж становила 5, що вказує на внутрішньоутробну гіпоксію плода.

Згідно із завданнями дослідження, в експерименті було вивчено вплив простагландинів  $E_1$ ,  $E_2$  і  $F_{2a}$  на скорочувальну активність міометрія невагітних і вагітних кролів та білих безпородних самок щурів в різні терміни гестації і післяпологовому періоді, а також на рівень АТУ піддослідних тварин.

В результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що всі вивчені простагландини груп E і F володіють, в залежності від дози, утеростимулюючим ефектом на ізольовані смуги міометрія невагітних крольчих. При цьому найбільш вираженою утеростимулюючою дією володіли простагландини груп  $E_1$  і  $E_2$ .



Крім цього, в умовах експерименту встановлено характерні особливості впливу простагландинів різних груп на ізольований міометрій крольчих в різні терміни вагітності .

Так, міометрій крольчих на 10-й і 20-й дні вагітності не володів спонтанною скорочувальною активністю. Простагландин групи  $F_{2a}$  здійснював певну тономоторну дію по відношенню до міометрія тварин лише на 20-й і 29-й дні вагітності в концентрації на 3 порядки вище, ніж аналогічна концентрація, яка потрібна для стимуляції скорочень міометрія у невагітних тварин.

Більш активними по відношенню до стимуляції скорочувальної діяльності матки під час вагітності виявились простагландини групи E. Так, ПГ  $E_2$  здійснював стимулюючу дію на міометрій, отриманий в крольчих на 10-й, 20-й і 29-й дні вагітності, причому для викликання утеротонічної дії по мірі збільшення терміну вагітності необхідними були все більш низькі концентрації препарату.

Найбільш виражену утеростимулюючу дію по відношенню до міометрія в ранні терміни вагітності проявив ПГ  $E_1$ , який викликав збільшення амплітуди і сили окремих м'язових скорочень міометрія на 10-й день вагітності .

Крім вивчення впливу різних груп ПГ на скорочувальну активність міометрія, ми вивчили їх вплив на рівень АТ. Так, виявлено, що ПГ  $E_2$  і  $E_1$  здійснюють виражений гіпотензивний ефект, в той час як ПГ  $F_{2a}$  в тих же дозах викликали підвищення рівня АТ (рис 1).

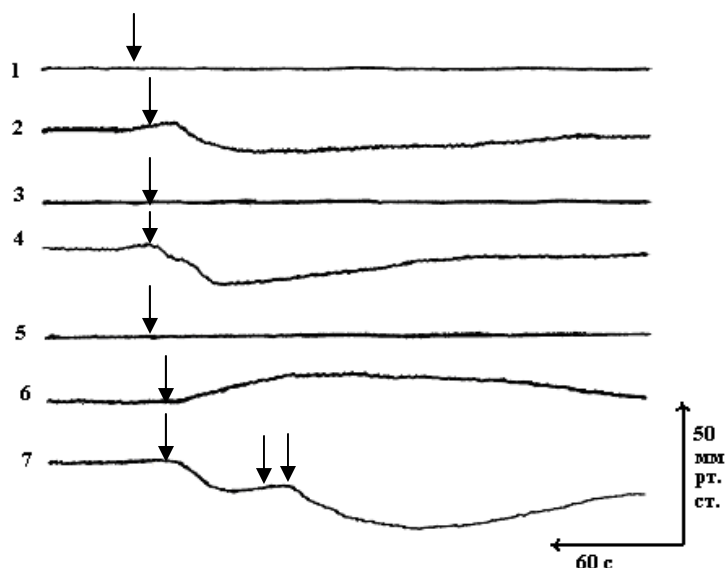


Рис.1 Вплив ПГ  $E_2$ ,  $E_1$  і  $F_{2a}$  на АТ і ВТ крольчих на 29-30 дні вагітності:

1, 2 - вплив ПГ  $E_2$  при внутрішньовенному введенні в дозі 33 мкг/кг відповідно на ВТ і АТ; 3, 4 - вплив ПГ  $E_1$  при внутрішньовенному введенні в дозі 33 мкг/кг відповідно на ВТ і АТ; 5, 6 - вплив ПГ  $F_{2a}$  при внутрішньовенному

введені в дозі 33 мкг/кг відповідно на ВТ і АТ; 7 - вплив ПГ E<sub>2</sub> при повторному внутрішньовенному введенні в дозі 33 мкг/кг; Стрілкою позначено момент введення ПГ; Двома стрілками позначено момент введення ПГ E<sub>2</sub> в дозі 33 мкг/кг на фоні введення ПГ E<sub>2</sub> в дозі 3,3 мкг/кг, який вводився раніше.

Заключним і найбільш відповідальним етапом у веденні вагітних з гіпертензивними станами є їх розродження. Враховуючи чисельні ускладнення, які мають місце під час пологів у даної групи вагітних, нами проведено пошук найбільш ефективних лікарських препаратів для розробки раціональних методів розродження.

З урахуванням отриманих експериментальних результатів в умовах клініки було застосовано різні методики розродження, засновані на використанні різних груп та лікарських форм ПГ препаратів в порівнянні з традиційним методом.

У всіх жінок мала місце одноплідна вагітність в терміні 32-40 тижнів, нормальні розміри тазу, відсутність попередніх оперативних втручань на матці.

Артеріальний тиск вагітних напередодні розродження становив від 130/90 до 180/115 мм.рт.ст.

Оцінку “зрілості” шийки матки у жінок проводили за шкалою Бішопа в модифікації Є.Т.Чернухи до і після застосування препаратів. Характер пологової діяльності оцінювали клінічним методом та часом виникнення регулярної пологової діяльності після введення препарату. Протягом усіх пологів контролювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск.

Ефективність застосованих методик визначали за часом “дозрівання” шийки матки, частотою виникнення спонтанної пологової діяльності, загальним часом індукції пологів, середньою тривалістю пологів, за частотою оперативного розродження, травматизму і рівня загальної крововтрати під час пологів та оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар чи Сільверману.

Оцінка “зрілості” шийки матки при різних видах допологової підготовки представлена на рис.2.

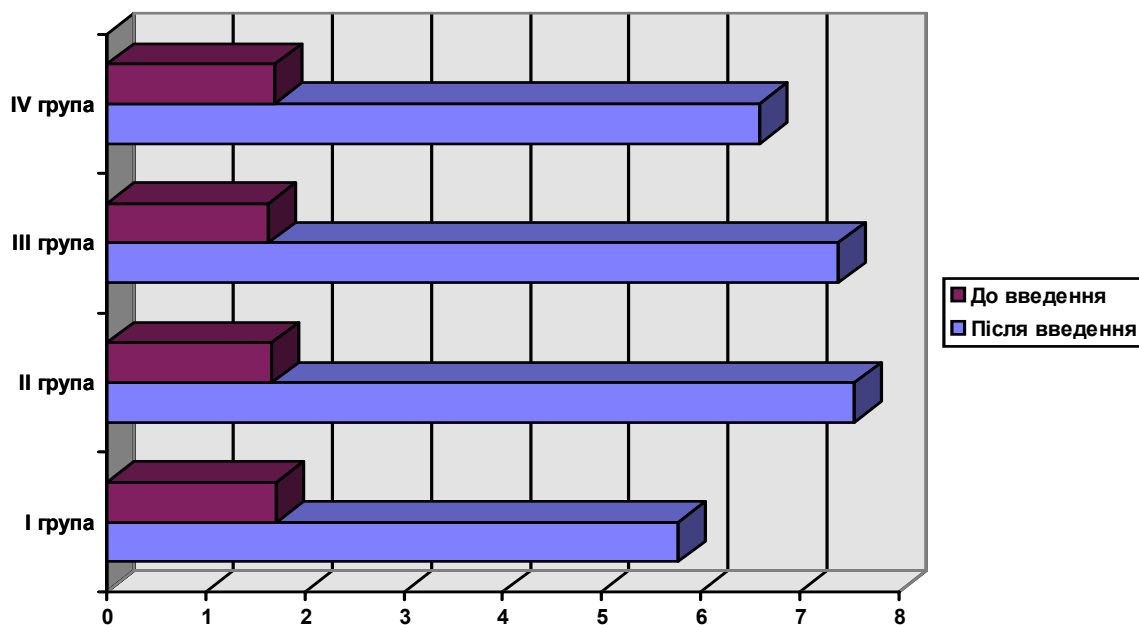


Рис. 2. Оцінка “зрілості” шийки матки (за шкалою Бішопа в модифікації Є.Т. Чернухи) в балах при різних видах допологової підготовки шийки матки

При застосуванні інтрацервікального Препідил гелю “зрілість” шийки матки покращилась на 5,8 балів, вагінального гелю Простин Е<sub>2</sub> – на 4,9 бали, вагінальних таблеток Простин Е<sub>2</sub> – 5,7 балів. В той час, як середня оцінка “зрілості” шийки матки у жінок I групи після проведення ЕГВК фону покращилась лише на 3,9 бали.

Стосовно часу, який минув від початку застосування методів допологової підготовки до повного “дозрівання” шийки матки, то в I групі він склав в середньому 6 діб, в II групі – 10 год, в III групі – 12 год, в IV групі – 9 год.

Спонтанна пологова діяльність в основному мала місце в групах, де застосовувались простагландинові препарати. В I групі майже всі пологи були індукованими (таб.1). Що стосується загальної тривалості пологів, необхідно вказати, що вона була достовірно меншою в групі, де проводилась в/в інфузія ПГ Е<sub>2</sub>, в порівнянні з застосуванням окситоцину та ензапросту.

Таблиця 1

### Клінічний перебіг пологів у жінок досліджуваних груп

Показники	Групи жінок			
	I група n = 50	II група n = 50	III група n = 50	IV група n = 58
Кількість спонтанних пологів	9 (18%)	42 (84%)	34 (68%)	36 (62,07%)
Кількість індукованих пологів	41 (82%)	8 (16%)	16 (32%)	22 (37,93%)
Кількість термінових пологів	43 (86%)	46 (92%)	45 (90%)	52 (89,66%)

Кількість передчасних пологів	7 (14%)	4 (8%)	5 (10%)	6 (10,34%)
Загальна тривалість пологів, год:				
- жінки, що народжували вперше;	13,6±0,9	9,2±0,8*	8,9±0,7*	8,3±0,4*
- жінки, що народжували повторно	8,9±0,7	7,2±1,1*	6,7±1,2*	5,8±1,3*
Несвоєчасне відходження навколоплідних вод:				
- жінки, що народжували вперше;	22 (44%)	4 (8%)	2 (4%)	1 (1,72%)
- жінки, що народжували повторно	14 (28%)	1 (2%)	1 (2%)	-
Аномалії пологової діяльності:				
- слабкість;	19 (38%)	5 (10%)	3 (6%)	4 (6,9%)
- дискординована	-	3 (6%)	-	-
Травматизм під час пологів:				
розриви шийки матки I ступеня	23 (46%)	5 (10%)	4 (8%)	7 (12,07%)
II ступеня	8 (16%)	2 (4%)	2 (3%)	4 (6,9%)
III ступеня	2 (4%)	-	-	-
Загальна крововтрата (мл)	416,5±4, 1	236,3±4,7* *	219,7±4,5* *	217,3±3,7* *
Післяпологові ускладнення:				
- субінволюція матки;	19 (38%)	5 (10%)	4 (8%)	5 (8,62%)
- ендоміометрит;	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	-
- анемія	18 (36%)	19 (18%)	10 (20%)	8 (13,8%)

*Примітка:* \*– $p < 0,05$ , \*\*– $p < 0,01$  – достовірність відмінностей порівняно з даними I групи

Також визначено загальний час індукції пологів залежно від методів допологової підготовки та препарату, яким проводили родозбудження та родопосилення. Так, у I групі, де родозбудження проводили окситоцином цей показник був найтривалішим у часі і склав 12 год у першородячих і 7 год у тих, що народжували повторно. Найкоротчим загальний час індукції був у групах, де з цією метою застосовували в/в Простину E<sub>2</sub>.

Стосовно ускладнень, які мали місце під час пологів при різних методиках розродження, то нами констатовано достатньо високий відсоток, а саме 38%, слабкості пологової діяльності у жінок, яким допологова підготовка родових шляхів проводилась створенням ЕГВК фону і в/в посиленням пологової діяльності окситоцином.

Слід особливо звернути увагу на показник травматизму у жінок досліджуваних груп. Там, де допологова підготовка шийки матки проводилась простагландиновими препаратами групи E<sub>2</sub> відсоток даного ускладнення склав всього 10%. В той час, як в I групі цей показник сягав 46%.

Отримані дані ми пов'язуємо з специфічною дією місцевих ПГ групи E<sub>2</sub>, які при інтравагінальному та цервікальному введенні, являючись

вазодилітатором, підвищують проникливість судинної стінки і призводять до надходження нейтрофілів із материнського кровообігу в шийку матки, а також інтерлейкіна-8, які є субстратом для синтезу колагенази, що призводить до деградації цервікального колагену, пом'якшенню і зглаженню шийки, підвищенню скорочувальної активності міометрію.

Ефективність різних методів допологової підготовки шийки матки ПГ було доведено і визначенням рівню крововтрати у жінок під час пологів, який становив у пацієток I групи –  $416,57 \pm 4,05$  мл, а в II групі –  $236,34 \pm 4,76$  мл, у III та IV групах –  $219,28 \pm 4,55$  і  $217,35 \pm 3,78$  мл відповідно ( $p_{1-3,4} < 0,05$ ).

Відмічено значне зниження частоти післяпологових ускладнень у вагітних II–IV груп в порівнянні із жінками I групи, що обумовлено зменшенням загальної тривалості пологів, загальної крововтрати, несвоєчасного відходження навколоплідних вод.

Стосовно стану новонароджених, яких ми оцінювали після розродження жінок, то він залежав в основному від важкості гіпертензивного синдрому і терміну гестації. Так, у доношених новонароджених середня оцінка за шкалою Апгар в I групі (тобто з традиційним розродженням) склала в середньому 6,5 балів, а в групах, де застосовувались ПГ була достовірно вищою і становила в середньому 8 балів. Стан недоношених новонароджених за шкалою Сільвермана в групі розроджених жінок окситоцином та ензапростом склав в середньому 6,5 бала, а в II–IV групах – 4,5 бала. Частота асфіксій новонароджених середнього та важкого ступеня була вища в I групі – 21(42%) і 7(14%) відповідно в порівнянні з II групою – 13(26%) та 5(10%) випадків. В III та IV групах частота даної паталогії була ще значно меншою – 7(14%) і 3(6%) та 4(6,9%) і 1(1,72%) відповідно. Перинатальна смертність мала місце лише в двох групах: в I групі – 2 випадки та в II групі – 1 випадок. Всі новонароджені загинули в ранньому неонатальному періоді. Причиною смерті новонароджених у жінок I групи в обох випадках були масивні шлуночкові крововиливи, у II групі – респіраторний дистресс-синдром.

Отримані дані пов'язуємо з особливою дією простагландинів групи E на судини як організму матері, так і фетоплацентарного комплексу. Так, вони розширюють судини плаценти, прискорюють матково-плацентарний кровообіг та за даними А.А. Коритко (1986) активують ферменти прямого шляху окислення вуглеводів в печінці плоду і в плаценті, що призводить до покращення енергозабезпечення плоду.

Вазодилітуюча дія ПГ підтверджена клінічно під час розродження жінок з гіпертензивними станами при оцінці рівня АТ у жінок, яких ми розроджували. Так, програмовані пологи за допомогою Простину E<sub>2</sub> супроводжувались у III групі зниженням АТ на 20–25 мм рт.ст. порівняно з початковими, а у роділь IV

групи – в середньому на 25–30 мм рт.ст. У жінок II групи рівень АТ утримувався на рівні вихідного, а в деяких випадках підвищувався протягом пологів на 10–15 мм рт.ст. В той час, коли у роділь I групи спостерігалось підвищення рівня АТ під час пологів на 20–25 мм рт.ст., що потребувало проведення керованої гіпотензивної терапії з застосуванням ніфедіпіну, клофеліну, нітро препаратів, дібазолу у поєднанні із спазмолітиками.

Таким чином, враховуючи отримані дані, які стосуються перебігу вагітності і пологів у жінок з гіпертензивними синдромами та дані експерименту в заключені роботи рекомендуємо практичному акушерству методики програмованого розродження жінок з зазначеною паталогією із застосуванням різних лікарських форм ПГ E<sub>2</sub>.

Запропоновані удосконалені методики розродження жінок з гіпертензивними станами є ефективні в 94,42% випадків.

## ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності та пологів у жінок з гіпертензивними станами супроводжується високою частотою ускладнень: загрозою переривання вагітності, анемією вагітних, фетоплацентарною недостатністю, внутрішньоутробною гіпоксією плода, передчасними пологами, допологовим відходженням навколоплідних вод, народженням дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку та асфіксією новонароджених, післяпологовими кровотечами.

2. Напередодні пологів матка володіє значно більшою чутливістю до досліджуваних ПГ, ніж матка невагітних тварин. Принциповою відмінністю ПГ групи E<sub>1</sub> від ПГ F<sub>2a</sub> і E<sub>2</sub> є його здатність здійснювати утеростимулюючу дію по відношенню до міометрія в ранні терміни вагітності.

3. Виявлено характерні особливості впливу простагландинів різних груп на рівень АТ у крольчих. ПГ E<sub>2</sub> і E<sub>1</sub> в дозах 3,3 та 33 мкг/кг справляють виражений гіпотензивний вплив, в той час як ПГ F<sub>2a</sub> в тих же дозах викликає підвищення АТ з наступним повільним відновленням до початкових величин. У вагітних тварин ступінь гіпотензивної реакції на дію ПГ E<sub>1</sub> відповідає такому у невагітних, в той час, як при дії ПГ E<sub>2</sub> вона нижча, ніж у невагітних.

4. Розроблено та впроваджено в клінічну практику програмоване розродження жінок з гіпертензивними станами, яке складається з допологової

підготовки шийки матки простагландинами  $E_2$  і, при необхідності, індукції пологів внутрішньовенним введенням Простину  $E_2$ .

5. Удосконалена методика розродження жінок з гіпертензивними станами є ефективна в 94,42%. При цьому характер пологової діяльності був нормальним, а рівень АТ стабільним, що не вимагало додаткового застосування гіпотензивних та седативних препаратів.

6. Порівняльний аналіз ефективності різних методів розродження вагітних з гіпертензивними синдромами в залежності від їх важкості показав, що методи допологової підготовки шийки матки та в/в індукції пологів простагландинами групи  $E_2$  є найбільш оптимальними. Про що свідчить значне скорочення терміну “дозрівання” шийки матки, підвищення частоти спонтанної пологової діяльності, самостійних пологів, зменшення частоти випадків оперативного розродження, зменшення об’єму загальної крововтрати, частоти травматизму під час пологів та післяпологових ускладнень, зниження частоти перинатальної захворюваності та смертності.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для розродження жінок з артеріальною гіпертензією рекомендувано застосовувати лише ПГ групи  $E_2$  оскільки вони, окрім утеростимулюючої дії володіють вираженим гіпотензивним впливом.

2. З метою удосконалення тактики ведення пологів у жінок з гіпертензивними станами пропонуємо програмоване розродження в 2 етапи. На першому етапі допологову підготовку шийки матки слід проводити простагландинними препаратами групи  $E_2$  у вигляді гелю або таблеток без створення ЕГВК фону. Другий етап - індукція пологів при “зрілій” шийці матки та цілому навколоплідному міхурі внутрішньовенним введенням Простину  $E_2$ . При відкритті шийки матки не менше 3 см проводимо амніотомію, при цьому продовжуємо внутрішньовенну інфузію Простину  $E_2$ .

3. Допологову підготовку при “незрілій” шийці матки у жінок із зазначеною паталогією слід проводити із застосуванням вагінальних таблеток Простин  $E_2$  (3 мг дінопростона). Одна таблетка вводиться у заднє склепіння піхви. Якщо через 6-8 год не виникає спонтанна пологова діяльність, то слід розпочати індукцію пологів в/в введенням Простину  $E_2$ . При “недостатньо зрілій” шийці матки доцільно застосовувати вагінальний гель Простин  $E_2$  (1 мг дінопростона в 2,5 мл геля), який також вводиться в заднє склепіння піхви. В тому разі, якщо через 6-8 год не розпочинається пологова діяльність, то пологозбудження проводять в/в введенням розчину Простину  $E_2$ .

4. Індукцію пологів слід проводити в робочі дні тижня, з 6-7 год ранку, що дозволяє завершити пологи вдень; в присутності анестезіолога, неонатолога

в пологовому залі; при готовності та справності апаратури для надання невідкладної допомоги новонародженому у випадку народження його в асфіксії; при наявності в пологовому залі однокрупних препаратів крові та набору медикаментів на випадок надання невідкладної допомоги роділі.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чечуга С.Б., Жук С.І., Григоренко А.М. Порівняльна оцінка способів дородової підготовки шийки матки простагландиновими препаратами // Вісник Вінницького державного медичного університету.-1998.-№ 2(1).- С. 256-257. (дисертант особисто впроваджував і оцінював ефективність методів дородової підготовки та провів статистичну обробку матеріалу).

2. Жук С.І., Чечуга С.Б., Чернолуцька С.В. Резерви зниження частоти оперативного розродження у жінок з факторами ризику слабкості родової діяльності // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України.- Сімферополь.- 1998.- С. 455-457. (дисертант виконав збір матеріалу та провів статистичну обробку матеріалу).

3. Каминський В.В., Жук С.І., Чечуга С.Б. Дородовая подготовка женщин с поздними гестозами // Врачебное дело.-1999.-№2.- С. 109-110. (дисертант оцінював ефективність методів допологової підготовки і провів статистичну обробку матеріалу).

4. Жук С.І., Чечуга С.Б. Порівняльна характеристика різних методів розродження жінок з гіпертензією // Зб.наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.- Київ.- 2002.- випуск 11.- книга 3.- С. 506-511. (дисертант особисто впроваджував і оцінював ефективність методів розродження та провів статистичну обробку матеріалу).

5. Чечуга С.Б., Жук С.І. Вплив простагландинів різних груп на скорочувальну активність матки та рівень артеріального тиску // Буковинський медичний вісник .- Чернівці.- 2002.- №3.-197-200. (дисертант виконав експериментальну частину роботи та провів статистичну обробку матеріалу).

6. Пат. 2002064860 Україна, МПК 7 А61К31/00. Спосіб індукування пологів у вагітних з гіпертензивними синдромами”/ С.І. Жук , С.Б. Чечуга. (Україна).– № 50689 А; Заявл. 13.06.02; Опубл. 15.10. 02; Бюл. №10.

7. Жук С.І., Чечуга С.Б. Застосування простагландинів для регуляції пологової діяльності у вагітних із артеріальною гіпертензією // Матеріали республіканської науково-практичної конференції “Простагландини в сучасному акушерстві”. – Київ.- 1999. - С. 54-58. (дисертант виконав збір матеріалу, особисто впроваджував і оцінював ефективність методів розродження та провів статистичну обробку матеріалу).



## АНОТАЦІЯ

**Чечуга С.Б. Перебіг вагітності і пологів та тактика розродження жінок з гіпертензивними синдромами (клініко-експериментальне дослідження) – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01. – акушерство і гінекологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2002.

Дисертація присвячена питанню гіпертензивних станів у вагітних, їх ускладненням, методикам розродження при даній паталогії. Встановлено високу частоту ускладнень вагітності: загрози переривання вагітності, анемії вагітних, фетоплацентарної недостатності, внутрішньоутробної гіпоксії плода, передчасних пологів, допологового відходження навколо-плідних вод, народження дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку та асфіксією новонароджених, післяпологових кровотеч.

У роботі вперше експериментально встановлено характерні особливості впливу простагландинів різних груп на рівень АТ : ПГ  $E_2$  і  $E_1$  справляють виражений гіпотензивний вплив, в той час як ПГ  $F_{2a}$  викликає його підвищення, що є важливим при розродженні вагітних з гіпертензивними станами в умовах клініки

Науково обгрунтовано та впроваджено в клінічну практику програмоване розродження жінок з гіпертензивними станами, яке складається з допологової підготовки шийки матки простагландинами  $E_2$  і, при необхідності, індукції пологів внутрішньовенним введенням Простину  $E_2$ .

Удосконалена методика розродження жінок з гіпертензивними станами є ефективна в 94,42%.

Ключові слова: гіпертензивні стани, вагітність, розродження, простагландини.

## АННОТАЦИЯ

**Чечуга С.Б. Течение беременности, родов и тактика родоразрешения женщин с гипертензивными синдромами (клинико-экспериментальное исследование) – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 .– акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2002.

Диссертация посвящена вопросам гипертензивных состояний у беременных, их осложнениям, методикам родоразрешения при данной патологии. Установлена высокая частота осложнений беременности: угрозы

прерывания беременности, анемии беременных, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода, преждевременных родов, дородового отхождения околоплодных вод, рождения детей с признаками задержки внутриутробного развития и асфиксии новорожденных, послеродовых кровотечений.

В работе впервые экспериментально установлено, характерные особенности влияния простагландинов различных групп на уровень артериального давления: ПГ  $E_2$  и  $E_1$  оказывают выраженное гипотензивное влияние, в то время как ПГ  $F_{2a}$  вызывает его повышение, что очень важно при родоразрешении беременных с гипертензивными состояниями в условиях клиники

Научно обосновано и внедрено в клиническую практику программированное родоразрешение женщин с гипертензивными состояниями в 2 этапа. На первом этапе дородовую подготовку шейки матки следует проводить простагландинами  $E_2$  местного назначения (гель, вагинальные таблетки) без проведения ЭГВК фона. Второй этап – индукция родов при “зрелой” шейки матки и целом плодном пузыре внутривенным введением Простина  $E_2$ . При открытии шейки матки не менее 3 см производим амниотомию, при этом продолжаем внутривенное капельное введение Простина  $E_2$ .

Дородовую подготовку при “незрелой” шейки матки у женщин с гипертензией следует проводить с использованием влагалищных таблеток Простин  $E_2$  (3 мг динопростона). Одна таблетка вводится в задний свод влагалища. Если 6-8 ч не возникает самостоятельная родовая деятельность, необходимо начать индукцию родов в/в введением Простина  $E_2$ . При “недостаточно зрелой” шейки матки целесообразно использовать вагинальный гель Простин  $E_2$  (1 мг динопростона в 2,5 мл геля), который также вводится в задний свод влагалища. В том случае, если через 6-8 ч не развивается родовая деятельность, тогда родовозбуждение производят в/в введением раствора Простина  $E_2$ .

Индукцию родов следует производить в рабочие дни недели, с 6-7 ч утра, что позволяет завершить роды в дневное время; в присутствии анестезиолога, неонатолога в родильном зале; при готовности и исправности аппаратуры для оказания экстренной помощи новорожденному в случае рождения его в асфиксии; при наличии в родильном зале одногруппных препаратов крови и набора медикаментов в случае необходимости оказания экстренной помощи родильнице.

Эффективность предложенного программированного родоразрешения женщин с артериальной гипертензией подтверждена быстрым “созреванием” шейки матки, увеличением частоты спонтанной родовой деятельности,

стойким понижением артериального давления во время родов, уменьшением частоты оперативного родоразрешения, объема общей кровопотери, частоты травматизма во время родов, низким количеством послеродовых воспалительных осложнений, уменьшением частоты перинатальной заболеваемости и смертности.

Усовершенственная методика родоразрешения женщин с гипертензивными состояниями эффективна в 94,42%

Ключевые слова: гипертензивные состояния, беременность, родоразрешение, простагландины.

## SUMMARY

**Chechuga S. B. – The course of pregnancy and labor and tactics of delivery in women with hypertensive syndromes (clinical experimental investigation).** The manuscript.

The thesis is dedicated to the question of hypertensive syndromes, their complications, methodics of delivery with such pathology in pregnant. It was established the high frequency of pregnancy complications: threat of pregnancy interruption, anemia of pregnant, fetoplacental insufficiency, intrauterine fetal hypoxia, premature labor, early rupture of amniotic sac, delivery of children with signs of delay of intrauterine development and asphyxia of newborns, postlabor bleedings.

For the first time there were experimentally established the characteral peculiarities of influence of prostaglandines of different groups on level of blood pressure: Pg E<sub>2</sub> and Pg E<sub>1</sub> has an expressed hypotensive effect, while Pg F<sub>2a</sub> provoke increasing of blood pressure, that is very important in delivery of pregnant with hypertensive status in clinics.

The programmed delivery of women with hypertensive status, which consists of premature uterine neck preparing by prostaglandins E<sub>2</sub> and, if necessary, delivery induction by intravenous infusion of Prostin E<sub>2</sub> is scientifically substantiated and introduced into clinical practice.

The improved methodic of delivery of women with hypertensive status is effective in 94,42%.

Clue words: hypertensive status, pregnancy, delivery, prostaglandines.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА**

**ЧЕЧУГА СЕРГІЙ БРОНІСЛАВОВИЧ**

УДК 618.3 - 008.6/.4:616.12- 008.331.1

**ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ ТА ТАКТИКА РОЗРОДЖЕННЯ  
ЖІНОК З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ СИНДРОМАМИ  
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

*14.01.01 – акушерство і гінекологія*

**АВТОРЕФЕРАТ**

*дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук*

**Вінниця – 2002**

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України та Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук *Жук Світлана Іванівна*, професор кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор *Юзько Олександр Михайлович*, завідувач кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинської державної медичної академії МОЗ України;

- заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор *Венцківський Борис Михайлович*, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця МОЗ України

**Провідна установа:**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Захист відбудеться “\_\_” \_\_\_\_\_ 2002 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.01 при Вінницькому національному медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м.Вінниця, вул. Пирогова,56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м.Вінниця, вул. Пирогова,56).

Автореферат розісланий “\_\_” \_\_\_\_\_ 2002 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради К 05.600.01**  
**кандидат медичних наук, доцент**

***М.І. Покидько***