

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ ЗА ПЕРЕБІГОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н. В. Бабій, О. М. Юзько

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
вагітність,
пreeкламсія, серцева
недостатність,
материнська
смертність,
кардіоміопатія.

Мета роботи – проаналізувати сучасні погляди на патогенетичні особливості контролю за перебігом пreeкламсії у вагітних, роль NT-proBNP у її патогенезі та можливості профілактики.

Висновок. Показана необхідність подальшого вивчення цієї проблеми з метою пролонгування вагітності до терміну доношеності у жінок із пreeкламсією.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21, №2
(80). С. 50-57.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.2.80.2022.9

E-mail:
nataliya02041995@gmail.
com

Key words:
pregnancy, preeclampsia,
heart failure, maternal
mortality, cardiomyopathy.

PATHOGENETIC FEATURES OF PREECLAMPSIA CLINICAL COURSE CONTROL IN PREGNANT WOMEN AND ITS EFFECT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

N. V. Babiy, O. M. Yuzko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Clinical and experimental
pathology 2022. Vol.21,
№ 2 (80). P. 50-57.

Objective – to analyze modern views on the pathogenetic features of control over the clinical course of preeclampsia in pregnant, NT-proBNP role and its pathogenesis and the possibilities of prevention.

Conclusion. The necessity of further investigation of this problem, with the aim of prolonging the term of pregnancy in women with preeclampsia to avoid preterm labor, has been shown.

Вступ

Пreeкламсія є відносно частим ускладненням вагітності з поширеністю від 3% до 5% [1]. Це головна причина захворюваності та смертності вагітних жінок у розвинутих країнах світу, а також вона створює значне економічне навантаження на системи охорони здоров'я [2]. Незважаючи на багато десятиліть дослідницьких зусиль, все ще не існує єдиної теорії, яка б пояснювала, чому і як пreeкламсія виникає у жінок без очевидних факторів ризику. Плацента була основним, тривалим фокусом досліджень пreeкламсії – це не дивно, оскільки ураження плаценти, пов'язані з пreeкламсією, були описані ще в 1940 році. Тріада неадекватної плацентарної, плацентарної недостатності та каскаду судинної реактивності є найбільш визнаним поясненням патогенезу пreeкламсії. Однак клінічні дані, що підтверджують цю тріаду, зустрічаються лише у меншості всіх вагітностей з пreeкламсією, а патологічні ураження плаценти, що підтверджують цю гіпотезу, можуть бути не такими специфічними, як вважалося раніше [3,4]. Той факт, що така гіпотеза

не може пояснити більшість випадків пreeкламсії спонукав багатьох дослідників до ширшого погляду та пошуку інших факторів, які можуть бути пов'язані з цим серйозним і відносно поширеним розладом, при вагітності. На сьогодні відомо, що жінки з пreeкламсією мають поганий довгостроковий серцево-судинний прогноз, але нові дані свідчать, що вплив пreeкламсії на здоров'я матері є більш негативним, ніж передбачалося раніше [5]. Крім того, деякі серцево-судинні фактори ризику також підвищують ймовірність розвитку пreeкламсії [6]. Враховуючи, що серцево-судинні проблеми, пов'язані з пreeкламсією, спостерігаються як впродовж вагітності, так і після пологів, варто припустити, що може відігравати ключову роль у патогенезі даного гестозу. Останні дослідження намагались з'ясувати зв'язок між серцево-судинною системою та пreeкламсією з метою побудувати загальну гіпотезу для пояснення патофізіології розладу [7]. Ці роботи підкреслили той факт, що післяпологове серцево-судинне здоров'я матері після пreeкламсії є в основному занедбаною сферою дослідження

та те, що жінки з даним гестозом можуть отримати користь від скринінгу, подальшого спостереження та втручання. У цьому огляді підсумовано деякі ключові докази та клінічні наслідки зв'язку преєклампсії з патологією серцево-судинної системи.

Преєклампсія та серцево-судинні захворювання мають спільні генетичні та негенетичні фактори ризику. Висловлено припущення, що наявність ожиріння, паління, психологічного стресу, хронічної хвороби нирок, полікістозу яєчників і поліморфізму гена RA1-1 пов'язані з преєклампсією. Нещодавнє дослідження асоціації всього геному, яке показало, що локус поблизу ділянки FLT1 плода є важливим для розвитку преєклампсії, підтверджує гіпотезу про те, що плацентарна ізоформа sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1) бере участь у патогенезі захворювання [8,9]. Нещодавнє дослідження асоціації генів-кандидатів у фінській когорті матерів з преєклампсією також підтвердило причетність гена sFlt-1 до преєклампсії [10]. Навіть переважно гормональні розлади, такі як полікістоз яєчників і передчасна недостатність яєчників (при вагітності з донорством яйцеклітини), можуть впливати на підвищений ризик преєклампсії через те, що ці розлади підвищують ризик серцево-судинних захворювань поза вагітністю [11].

Мета роботи

Проаналізувати сучасні погляди на патогенетичні особливості контролю за перебігом преєклампсії у вагітних, роль NT-proBNP у її патогенезі та можливості профілактики.

Основна частина

Кілька великих когортних досліджень також припустили, що рівні тригліцеридів, концентрації холестерину/ліпопротеїну високої щільності ApoE та співвідношення ApoB/Apo A1 значно відрізнялися у вагітних із преєклампсією [12]. Цукровий діабет, маса тіла перед вагітністю та збільшення маси матері під час вагітності є незалежними факторами ризику преєклампсії. Це може пояснити, чому метформін може бути ефективним для зниження поширеності преєклампсії [13]. Жінки з хронічною гіпертензією, попереднім гострим ураженням нирок або сімейним анамнезом інфаркту міокарда у віці до 60 років мають підвищений ризик преєклампсії [14]. Попередня преєклампсія є фактором ризику її рецидиву під час наступної вагітності, можливо, через нездатність серцево-судинної системи відновитися після преєклампсії, оскільки серцево-судинні профілі у жінок із рецидивуючою преєклампсією гірші порівняно з тими жінками, у яких вагітність перебігала без ускладнень. В епідеміологічному дослідженні проведено аналіз схильності жінок із преєклампсією до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань у подальшому житті та її зв'язок із факторами вагітності чи факторами ризику перед вагітністю [9]. Їхні результати свідчать про те, що позитивний зв'язок післяпологового серцево-судинного ризику пов'язаний значною мірою зі спільними факторами ризику перед

вагітністю, а не з прямим впливом преєклампсії на серцево-судинну систему матері. Відомо, що всі ці фактори ризику також корелюють із серцево-судинними захворюваннями у невагітних жінок, що узгоджується з гіпотезою про те, що поганий серцево-судинний резерв спричиняє плацентарний розлад преєклампсії [15].

Вазоконстриктори ендотеліального походження є основними компонентами патофізіології преєклампсії, а дослідження показують, що порушення фізіології Ang II (ангіотензин-II), ендотеліну-1 і тромбоксану A2 відбуваються задовго до появи ознак і симптомів преєклампсії [16]. Важливі два параметри, а саме: середній артеріальний тиск матері та резистентність маткових артерій, які є найвагомішими біомаркерами преєклампсії у першому триместрі. Важливо, що інші периферичні артерії матері (тобто, очна, плечова артерії) також демонструють ознаки порушення функції на ранніх термінах вагітності, що відображає генералізовану аномальну фізіологію судин при преєклампсії, а не локалізований судинний дефект у матково-плацентарному кровообігу, як вважали спочатку [17]. Підтвердженням взаємозв'язку схильності серцево-судинної патології до преєклампсії та серцево-судинних захворювань, є те, що поточна профілактика та фармакологічне лікування преєклампсії включають, в основному, препарати, які застосовуються також у кардіології – аспірин, статини, метформін, донори оксиду азоту та антигіпертензивні засоби. Цікаво, що статини широко використовуються для первинної та вторинної профілактики ішемічної хвороби, а також асоціюються зі зниженими рівнями циркулюючих біомаркерів преєклампсії в дослідженнях на тваринах [18-20]. Використання донорів оксиду азоту пов'язане зі зниженням загального судинного опору та зниженням частоти несприятливих наслідків при гіпертонії у вагітних [21-23].

Зміна гемодинаміки у пізніх термінах вагітності є біологічно парадоксальною, якщо врахувати, що дихальні та метаболічні потреби материнсько-фетальної одиниці зростають експоненційно з прогресуванням вагітності [24-25]. Ехокардіографічні дослідження при неускладненій нормальній вагітності продемонстрували надмірне збільшення маси лівого шлуночка та ремоделювання з діастолічною дисфункцією у невеликої, але значної частини жінок у доношених термінах, і всі вони повертаються до норми у післяпологовому періоді [26-27]. З цієї причини вагітність була описана як стрес-тест, при якому маніфестують порушений серцево-судинний резерв або дисфункція [28]. Нещодавній огляд узагальнив дані 36 досліджень функціонального стану серцево-судинної системи матері за участі 815 жінок із преєклампсією, продемонструвавши, що підвищення судинного опору та маси лівого шлуночка були найбільш постійними результатами преєклампсії. Зменшення ударного об'єму, діастолічна дисфункція та ремоделювання лівого шлуночка найбільш виражені при тяжкій преєклампсії та преєклампсії з раннім початком

і пов'язані з несприятливими наслідками для матері та плода, незалежно від загальноприйнятої класифікації преєклампсії на основі клінічної тяжкості [29]. Ці результати демонструють, що навіть на перший погляд нормальна вагітність створює значне навантаження на серцево-судинну систему матері, і що у жінок з ознаками погіршення серцево-судинної дезадаптації преєклампсія є визнаним клінічним фенотипом.

Плацентарні біомаркери, пов'язані з серцево-судинною патологією, такі як sFlt-1 і PlGF (фактор росту плаценти), є цінними в діагностиці преєклампсії [30]. Нещодавно продемонстровано, що співвідношення sFlt-1/PlGF у матері з граничним значенням <38 може бути прогностично значущим у розвитку преєклампсії протягом 1 тижня. Проспективне пілотне дослідження здорових вагітних і вагітних із гіпертонічною хворобою показало, що додавання біофізичних параметрів стану серцево-судинної системи до sFlt-1/PlGF значно покращило виявлення гіпертонічних розладів при вагітності [31]. Цікаво, що ці біомаркери залишаються підвищеними довго після пологів і пов'язані з довгостроковими несприятливими серцево-судинними наслідками для матері [32].

Оцінка кардіологічного статусу також може виявитися корисною для призначення антигіпертензивної терапії та покращення результатів у жінок з преєклампсією [33-34]. Вибір антигіпертензивного засобу варіює в різних національних рекомендаціях, незважаючи на той факт, що препарати вибору мають різні механізми дії та профілі побічних ефектів. Наприклад, лабеталол є препаратом першої лінії для лікування гіпертонії вагітних у Великобританії [35]. Бета-блокатори мають негативний інотропний і хронотропний ефект, і будь-який кардіолог зазвичай не вибере такий засіб для пацієнтів із гіпертонічною хворобою з підвищеним судинним опором, що типово для ранньої/тяжкої преєклампсії [36]. У рандомізованому дослідженні невагітних пацієнток продемонстровано кращий контроль артеріального тиску при поєднанні алгоритму лікування та серійних вимірювань гемодинаміки порівняно з лише клінічними оцінками [37]. Можна припустити, що ці висновки можуть бути застосовані і до жінок із гіпертонічними розладами при вагітності.

Діуретики у жінок з преєклампсією не використовували, доки недавнє випробування ніфедипіну порівняно з поєднанням ніфедипіну та фуросеміду не продемонструвало, що застосування діуретиків зменшує потребу в додаткових антигіпертензивних препаратах при преєклампсії, особливо при перевантаженні об'ємом і менш значним судинним опором, що характерно для пізньої/легкої преєклампсії. Особливості серцево-судинного профілю жінок із гіпертонічною хворобою можуть пояснити, чому подібні порівняння ліків дають різні результати в різних дослідженнях, а також відсутність консенсусу щодо оптимального антигіпертензивного лікування, незважаючи на кілька рандомізованих досліджень [38].

Поєднання біохімічних тестів та біофізичних маркерів серцево-судинної функції може надати

можливість покращення прогнозу преєклампсії. Найбільш широко досліджуваною моделлю для прогнозування несприятливих наслідків для матері є модель прогнозування ризику fullPIERS (Інтегрована оцінка ризику преєклампсії), яка була перевірена для різних підтипів преєклампсії. Хоч модель fullPIERS демонструє скромні можливості прогнозування, найсуттєвіші зміни, використані в моделі, насправді є клінічними ознаками серцево-судинної декомпенсації, такими як біль у грудях, задишка або низька сатурація киснем. Оцінка серцевої функції для кращого виявлення жінок, які мають ризик розвитку набряку легенів, виправдана, оскільки останні дані засвідчують про наявність діастолічної дисфункції у жінок, у яких розвивається набряк легенів. Основні ускладнення преєклампсії, як от набряк легенів і цереброваскулярні зміни, на щастя, рідкісні, але часто мають руйнівні наслідки для матері. Цим тяжким ускладненням преєклампсії часто можна запобігти за допомогою адекватного контролю артеріального тиску, відповідного контролю вживання рідини та профілактики сульфатом магнію. Незважаючи на те, що стратегії лікування та профілактики є відносно простими, виявити пацієнтів, які перебувають у групі ризику, залишається складним [39].

Акушерське лікування преєклампсії залишається незмінним протягом кількох десятиліть – заплановані ятрогенні пологи. Моніторинг артеріального тиску в домашніх умовах був запропонований як безпечний, ефективний та економний спосіб спостереження за жінками з гіпертонічними розладами при вагітності [40]. Логічно припустити подібну ефективність протягом післяпологового періоду. Хоч преєклампсію слід розглядати як важливий фактор ризику серцево-судинних захворювань у жінок, вона також дає унікальну можливість виявити ці захворювання та втрутитися, щоб полегшити негативний вплив преєклампсії на здоров'я матері безпосередньо після пологів.

На додаток до глобально підвищеного ризику серцево-судинних захворювань, преєклампсія в анамнезі також пов'язана з підвищенням ризику повторної ішемічної атаки в 6-7 разів протягом року після розвитку гострого коронарного синдрому. Жінки з рецидивуючою преєклампсією характеризуються меншою тривалістю життя, підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця (коефіцієнт ризику – 3,30) та інсульту (коефіцієнт ризику – 5,10). Оцінки ризику серцево-судинних захворювань і смертності відрізняються для жінок із різними підтипами гіпертонічних розладів (еклампсія, преєклампсія, гестаційна гіпертензія) – більш тяжкі форми відповідають більш високому ризику [41].

Досі залишається невирішеним питання, чи дійсно планові пологи є ліками від преєклампсії. Дані когортних досліджень засвідчують про протилежне при підвищенні ризику серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, а також при наявності хронічної хвороби нирок. Ці довгострокові наслідки преєклампсії потенційно можуть бути пояснені тим, що обидва органи уражаються

в гострій стадії захворювання. Однак останні дослідження показують, що преєклампсія також може підвищувати ризик деменції. Продемонстровано судинне ремоделювання, запалення та зміни сигнальних білків у спинномозковій рідині жінок із преєклампсією. Церебральні біомаркери пошкодження аксонів і нейронів (наприклад, легкий ланцюг нейрофіламенту) не тільки передбачають преєклампсію з точністю, подібною до встановлених ангіогенних факторів, але також залишаються підвищеними через 1 рік після пологів. Постійне ураження нейронів може бути пов'язане з ремоделюванням судин, що потенційно пояснює пошкодження білої речовини, підвищений ризик деменції та судинну реактивність, що спостерігається у літніх жінок з преєклампсією в анамнезі. Ці нещодавні дослідження, що вивчають зв'язок преєклампсії як із серцево-судинною дисфункцією, так і з судинною деменцією, створюють вагомні аргументи проти тієї думки, що преєклампсію можна вилікувати шляхом пологів.

Натрійуретичний пептид мозку (BNP) спочатку був виділений з екстрактів головного мозку свиней, але незабаром був визначений як серцевий натрійуретичний гормон. Разом із високогомологічним передсердним натрійуретичним пептидом він утворює подвійну натрійуретичну пептидну систему. Основним стимулом для синтезу та секреції проBNP серцевими міоцитами є розтягування. При секреції пропептид розщеплюється на біологічно активний BNP і частину прогормону N-кінцевого проBNP (NT-proBNP), що залишилася. При серцевій недостатності підвищене розтягування стінки, нейрогормональна активація та гіпоксія стимулюють секрецію BNP. Нещодавно продемонстрована продукція BNP стимульованими серцевими фіброblastами має невизначене патофізіологічне значення. На відміну від передсердного натрійуретичного пептиду, BNP є гормоном із відносно невеликим внутрішньоклітинним накопиченням зрілого пептиду. У нормальному стані основним місцем продукції BNP є передсердя, але з розвитком серцевої недостатності відбувається активація синтезу NT-proBNP у шлуночках [42].

Гіпертрофія лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та інсульт мають пізніші прояви, більш тяжкі фенотипи та гірший прогноз у жінок порівняно з чоловіками. Окрім того, існує мало досліджень, зосереджених на розробці ефективних стратегій скринінгу, подальшого спостереження та лікування для жінок після преєклампсії, незважаючи на те, що вони за всіма показами мали б бути об'єктом для раннього втручання [43]. Американська асоціація серця тепер визнає, що жінки, в анамнезі яких була преєклампсія, стикаються з підвищеним ризиком інсульту, серцево-судинних захворювань і тромбозу глибоких вен протягом 5-15 років після вагітності. Американська асоціація серця рекомендує людям з групи ризику ознайомитися з питаннями зниження ризику серцево-судинних захворювань, наприклад відмовитися від куріння, поліпшити харчування і запровадити регулярні фізичні вправи. Цілком клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 2 (80)

імовірно, що більш глибока оцінка серцево-судинної функції в післяпологовому періоді допоможе краще визначити жінок, у яких є ризик розвитку короткострокової та довгострокової серцево-судинної патології [44].

Для профілактики розвитку преєклампсії бажано порадити жінкам, які перенесли цю патологію, заходи для досягнення та утримання індексу маси тіла у межах здорового діапазону (18,5-24,9 кг/м²) до наступної вагітності. У жінок, які перенесли преєклампсію або гестаційну гіпертензію з передчасними пологами до 34 тижнів, розглянути можливість консультування щодо наступної вагітності, щоб обговорити можливі ризики повторних гіпертензивних розладів та способи їх профілактики. При виписці зі стаціонару після пологів жінки, яка перенесла гіпертензію вагітних, необхідно скласти план її ведення для продовження спостереження лікарем загальної практики – сімейної медицини: залучення пацієнтки до участі в профілактичних заходах, школі грудного вигодовування, програмі відмови від куріння, програмі психологічної та фізичної реабілітації тощо.

Вагітним із групи ризику слід порадити приймати 100-150 мг на добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК) щодня з 12 до 36 тижнів вагітності увечері (при призначенні АСК збільшують дозу фолієвої кислоти до 800 мкг на добу) та 1,5-2 г кальцію (1 г елементарного кальцію міститься у 2,5 г карбонату кальцію або 4 г цитрату кальцію) із 16 тиж вагітності (під час прийому їжі) [45].

Висновки

1. Дані літератури свідчать, що фактори ризику преєклампсії мають серцево-судинну природу, серцево-судинні ознаки та симптоми, які переважають у клініці преєклампсії.

2. У майбутньому кардіоваскулярне фенотипування преєклампсії, ймовірно, виявиться більш клінічно корисним.

3. Краще розуміння серцево-судинної функції матері під час вагітності дасть змогу покращити прогноз і діагностику преєклампсії, керувати антигіпертензивною терапією та удосконалити клінічні результати для жінок із преєклампсією.

Список літератури

1. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* [Internet]. 2013[cited 2022 May 31];347: f6564. Available from: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f6564.long> doi: 10.1136/bmj.f6564
2. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross-sectional study using data from SCOPE study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension*. 2017;70(6):1243-9. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09499
3. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*. 2012;129(6): e1552-61. doi: 10.1542/peds.2011-3093
4. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of hypertensive disorders of

- pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-19. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854
5. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ [Internet]*. 2017[cited 2022 May 30];358:j3078. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3078> doi: 10.1136/bmj.j3078
 6. Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL, et al. Impact of a history of hypertension in pregnancy on later diagnosis of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2018[cited 2022 Jun 03];7(10): e007584. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015308/pdf/JAH3-7-e007584.pdf> doi: 10.1161/jaha.117.007584
 7. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2018[cited 2022 Jun 05];219(1):107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019643/pdf/nihms963558.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.002
 8. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2017;70(4):798-803. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09246
 9. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010;122(6):579-84. doi: 10.1161/circulationaha.110.943407
 10. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720-30. doi: 10.1002/uog.18959
 11. Serrano NC, Guio-Mahecha E, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Paez MC, Beltran M, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE case-control study. *Atherosclerosis*. 2018;276:189-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.051
 12. Egeland GM, Klungsoyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia: cohort norway study. *Hypertension*. 2016;67(6):1173-80. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07099
 13. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):714-7. doi: 10.1002/uog.19081
 14. Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: an update. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):505-13. doi: 10.1016/j.tcm.2018.04.009
 15. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(6):383-9. doi: 10.1097/coo.0000000000000419
 16. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130(8):703-14. doi: 10.1161/circulationaha.113.003664
 17. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017;49(8):1255-60. doi: 10.1038/ng.3895
 18. Lokki AI, Daly E, Triebwasser M, et al. Protective low-frequency variants for preeclampsia in the Fms related tyrosine kinase 1 gene in the Finnish population. *Hypertension*. 2017;70(2):365-71. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09406
 19. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2015;6(41):43667-78. doi: 10.18632/oncotarget.6190
 20. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(1): H1-11. doi: 10.1152/ajpheart.00230.2011
 21. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunné FM, Hammoud NM, Hoek A, et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: a Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1863-79. doi: 10.1177/2047487316659573
 22. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy weight gain before diagnosis and risk of preeclampsia: a population-based cohort study in nulliparous women. *Hypertension*. 2018;72(2):433-41. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.10999
 23. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):706-14. doi: 10.1002/uog.19084
 24. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, Ecker J, Bramham K, Hladunewich MA, et al. Pregnancy outcomes after clinical recovery from AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1566-74. doi: 10.1681/asn.2016070806
 25. Stergiotou I, Bijens B, Cruz-Lemini M, Figueras F, Gratacos E, Crispi F. Maternal subclinical vascular changes in fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):706-12. doi: 10.1002/uog.14815
 26. Sep SJ, Schreurs MP, Bekkers SC, Kruse AJ, Smits LJ, Peeters LL. Early-pregnancy changes in cardiac diastolic function in women with recurrent pre-eclampsia and in previously pre-eclamptic women without recurrent disease. *BJOG*. 2011;118(9):1112-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02951.x
 27. Ghossein-Doha C, Spaanderman MEA, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LLH. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):96-103. doi: 10.1002/uog.15752
 28. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;49(1):110-5. doi: 10.1002/uog.17367
 29. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2017[cited 2022 May 27];6(6): e004918. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669150/pdf/JAH3-6-e004918.pdf> doi: 10.1161/jaha.116.004918
 30. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):377-87. doi: 10.1681/asn.2016010105
 31. Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, London GM, Pannier B, Kavousi M, et al. Common carotid artery diameter and risk of cardiovascular events and mortality: pooled analyses of Four cohort studies. *Hypertension*. 2018;72(1):85-92. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.11253
 32. Gouloupoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(6):1066-73. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.08821
 33. Stanhewicz AE, Jandu S, Santhanam L, Alexander LM. Increased angiotensin II sensitivity contributes to microvascular

- dysfunction in women who have had preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(2):382-9. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09386
34. Cunningham MW, Williams JM, Amaral L, Usry N, Wallukat G, Dechend R, et al. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor enhance angiotensin II-induced renal vascular sensitivity and reduce renal function during pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(5):1308-13. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07971
 35. Morgan HL, Butler E, Ritchie S, Herse F, Dechend R, Beattie E, et al. Modeling superimposed preeclampsia using Ang II (Angiotensin II) infusion in pregnant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2018;72(1):208-18. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.10935
 36. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, Smilde JE, van Ingen MM, Garrelds IM, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05267
 37. Li F, Kakoki M, Smid M, Boggess K, Wilder J, Hiller S, et al. Causative effects of genetically determined high maternal/fetal endothelin-1 on preeclampsia-like conditions in mice. *Hypertension*. 2018;71(5):894-903. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10849
 38. Kaartokallio T, Klemetti MM, Timonen A, Uotila J, Heinonen S, Kajantie E, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 promoter is associated with nonsevere and late-onset preeclampsia. *Hypertension*. 2014;64:172-7. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03337
 39. Mousa AA, Strauss JF 3rd, Walsh SW. Reduced methylation of the thromboxane synthase gene is correlated with its increased vascular expression in preeclampsia. *Hypertension*. 2012;59(6):1249-55. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.188730
 40. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5. doi: 10.1002/uog.18816
 41. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):731-7. doi: 10.1002/uog.19002
 42. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired flow-mediated dilation before, during, and after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(2):415-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06554
 43. Porto LB, Brandão AHF, Leite HV, Cabral ACV. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:161-4. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.005
 44. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2018[cited 2022 May 31];10.1038/nbt.4297. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526074/pdf/nihms-1509064.pdf> doi: 10.1038/nbt.4297
 45. Міністерство охорони здоров'я України. Про Затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 № 151 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2022[цитовано 2022 Тра 30]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf
 1. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross-sectional study using data from SCOPE study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension*. 2017;70(6):1243-9. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09499
 2. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*. 2012;129(6): e1552-61. doi: 10.1542/peds.2011-3093
 3. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-19. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854
 4. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2017[cited 2022 May 30];358: j3078. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3078> doi: 10.1136/bmj.j3078
 5. Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL, et al. Impact of a history of hypertension in pregnancy on later diagnosis of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 03];7(10): e007584. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015308/pdf/JAH3-7-e007584.pdf> doi: 10.1161/jaha.117.007584
 6. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 05];219(1):107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019643/pdf/nihms963558.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.002
 7. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2017;70(4):798-803. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09246
 8. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010;122(6):579-84. doi: 10.1161/circulationaha.110.943407
 9. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720-30. doi: 10.1002/uog.18959
 10. Serrano NC, Guio-Mahecha E, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Paez MC, Beltran M, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE case-control study. *Atherosclerosis*. 2018;276:189-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.051
 11. Egeland GM, Klungsoyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia: cohort norway study. *Hypertension*. 2016;67(6):1173-80. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07099
 12. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):714-7. doi: 10.1002/uog.19081
 13. Perry H, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia and the cardiovascular system: an update. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(8):505-13. doi: 10.1016/j.tcm.2018.04.009
 14. Kalafat E, Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(6):383-9. doi: 10.1097/gco.0000000000000419

References

1. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* [Internet]. 2013[cited 2022 May 31];347: f6564. Available from:

16. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130(8):703-14. doi: 10.1161/circulationaha.113.003664
17. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017;49(8):1255-60. doi: 10.1038/ng.3895
18. Lokki AI, Daly E, Triebwasser M, et al. Protective low-frequency variants for preeclampsia in the Fms related tyrosine kinase 1 gene in the Finnish population. *Hypertension*. 2017;70(2):365-71. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09406
19. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2015;6(41):43667-78. doi: 10.18632/oncotarget.6190
20. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(1):H1-11. doi: 10.1152/ajpheart.00230.2011
21. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunné FM, Hammoud NM, Hoek A, et al. Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: a Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1863-79. doi: 10.1177/2047487316659573
22. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy weight gain before diagnosis and risk of preeclampsia: a population-based cohort study in nulliparous women. *Hypertension*. 2018;72(2):433-41. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.10999
23. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):706-14. doi: 10.1002/uog.19084
24. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, Ecker J, Bramham K, Hladunewich MA, et al. Pregnancy outcomes after clinical recovery from AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1566-74. doi: 10.1681/asn.2016070806
25. Stergiotou I, Bijmens B, Cruz-Lemini M, Figueras F, Gratacos E, Crispi F. Maternal subclinical vascular changes in fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(6):706-12. doi: 10.1002/uog.14815
26. Sep SJ, Schreurs MP, Bekkers SC, Kruse AJ, Smits LJ, Peeters LL. Early-pregnancy changes in cardiac diastolic function in women with recurrent pre-eclampsia and in previously pre-eclamptic women without recurrent disease. *BJOG*. 2011;118(9):1112-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02951.x
27. Ghossein-Doha C, Spaanderman MEA, AlDoulah R, Van Kuijk SM, Peeters LLH. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):96-103. doi: 10.1002/uog.15752
28. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;49(1):110-5. doi: 10.1002/uog.17367
29. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017[cited 2022 May 27];6(6): e004918. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669150/pdf/JAH3-6-e004918.pdf> doi: 10.1161/jaha.116.004918
30. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al. AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):377-87. doi: 10.1681/asn.2016010105
31. Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, London GM, Pannier B, Kavousi M, et al. Common carotid artery diameter and risk of cardiovascular events and mortality: pooled analyses of Four cohort studies. *Hypertension*. 2018;72(1):85-92. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.11253
32. Gouloupoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(6):1066-73. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.08821
33. Stanhewicz AE, Jandu S, Santhanam L, Alexander LM. Increased angiotensin II sensitivity contributes to microvascular dysfunction in women who have had preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(2):382-9. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09386
34. Cunningham MW, Williams JM, Amaral L, Usry N, Wallukat G, Dechend R, et al. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor enhance angiotensin II-induced renal vascular sensitivity and reduce renal function during pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(5):1308-13. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07971
35. Morgan HL, Butler E, Ritchie S, Herse F, Dechend R, Beattie E, et al. Modeling superimposed preeclampsia using Ang II (Angiotensin II) infusion in pregnant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2018;72(1):208-18. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.10935
36. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, Smilde JE, van Ingen MM, Garrelts IM, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05267
37. Li F, Kakoki M, Smid M, Boggess K, Wilder J, Hiller S, et al. Causative effects of genetically determined high maternal/fetal endothelin-1 on preeclampsia-like conditions in mice. *Hypertension*. 2018;71(5):894-903. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10849
38. Kaartokallio T, Klemetti MM, Timonen A, Uotila J, Heinonen S, Kajantie E, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 promoter is associated with nonsevere and late-onset preeclampsia. *Hypertension*. 2014;64:172-7. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03337
39. Mousa AA, Strauss JF 3rd, Walsh SW. Reduced methylation of the thromboxane synthase gene is correlated with its increased vascular expression in preeclampsia. *Hypertension*. 2012;59(6):1249-55. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.188730
40. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5. doi: 10.1002/uog.18816
41. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):731-7. doi: 10.1002/uog.19002
42. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS, Garovic VD. Impaired flow-mediated dilation before, during, and after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(2):415-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06554
43. Porto LB, Brandão AHF, Leite HV, Cabral ACV. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017;10:161-4. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.005
44. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2018[cited 2022 May 31];10.1038/nbt.4297. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526074/pdf/nihms-1509064.pdf> doi: 10.1038/nbt.4297

45. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro Zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hipertenzyvni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pisliapolohovomu periodi». Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 24.01.2022 № 151 [On Approval of the Unified Clinical Protocol of Primary,

Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care «Hypertensive Disorders during Pregnancy, Childbirth and the Postpartum Period». Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.01.2022 № 151] [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2022[tsytovano 2022 Tra 30]. Dostupno: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf (in Ukrainian)

Відомості про авторів:

Бабій Н.В. – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: nataliya02041995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

Юзько О.М. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: Yuzko.Oleksandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/000-0003-1270-9095>

Information about authors:

Babiy N. V. – Postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: nataliya02041995@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9064-2987>

Yuzko O. M. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: Yuzko.Oleksandr@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/000-0003-1270-9095>

Стаття надійшла до редакції 3.03.2022 р.

© Н.В. Бабій, О.М. Юзько, 2022

