



Сучасні аспекти профілактики ранньої та пізньої преєкламписії

Affects **5-8 percent**
of all pregnancies

A leading cause of maternal
and infant mortality with nearly
76,000 maternal and **500,000**
infant deaths each year worldwide

Occurs during pregnancy AND
postpartum and affects the
mother and baby

Коньков Дмитро Геннадійович
д.мед.н., професор кафедри акушерства
і гінекології №1

1-2 березня м. Тернопіль **ВНМУ імені М.І.Пирогова**

ПЕ – ризик виникнення ССЗ

АГ - ВР 3,70, 95% ДІ 2,70 - 5,05,
після 14,1 років;

ІХС - ВР 2,16, 95%, ДІ 1,86-2,52,
після 11,7 років;

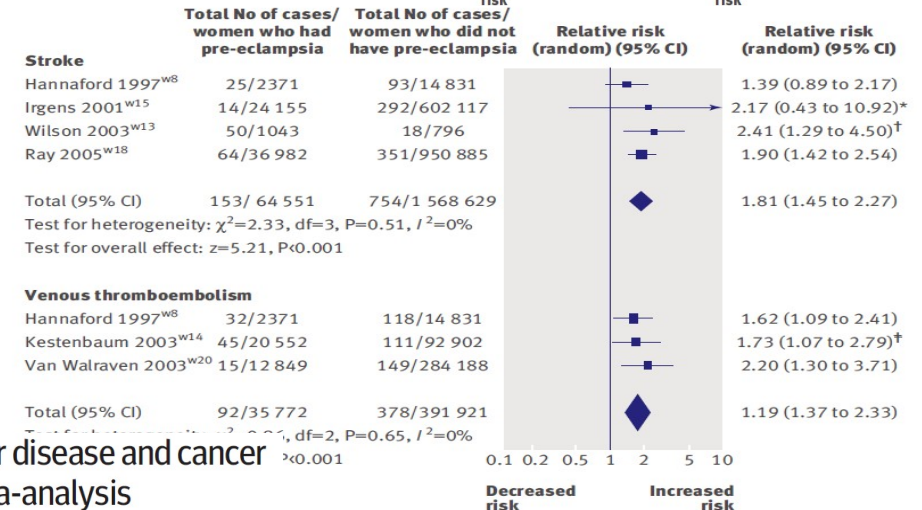
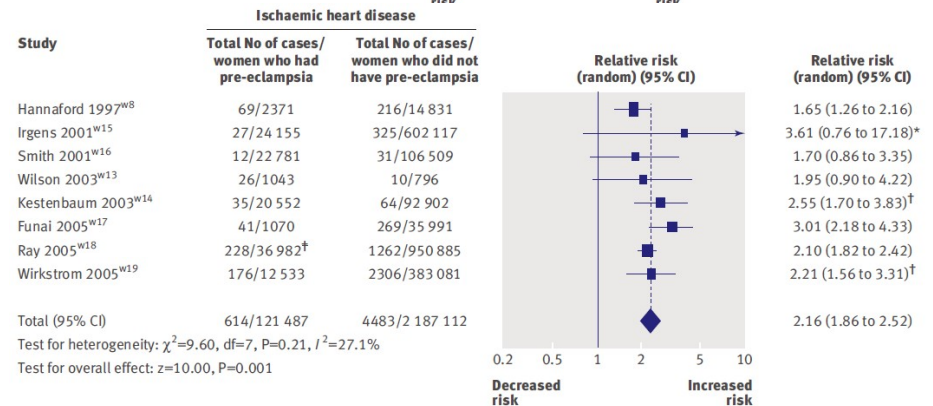
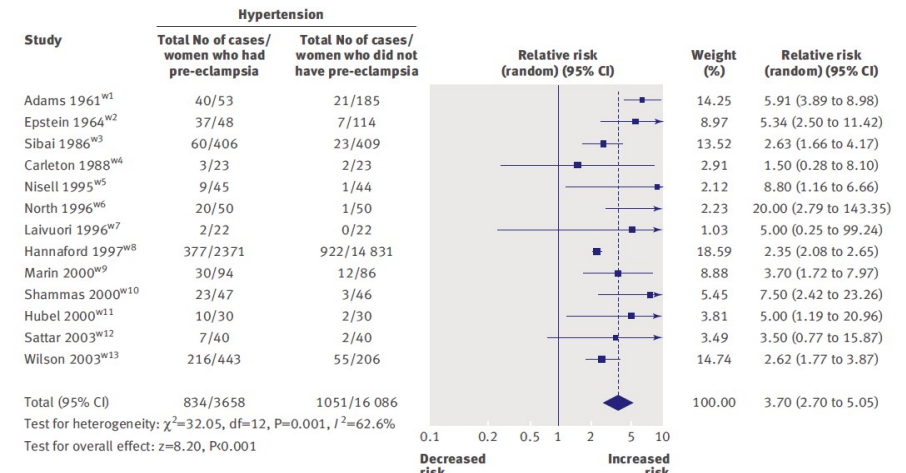
Інсульт - ВР 1,81, 95%, ДІ 1,45-2,27
після 10,4 років;

ВТЕ - ВР 1,19, 95%, ДІ 1,37 - 2,33
через 4,7 років.

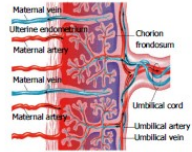


Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis

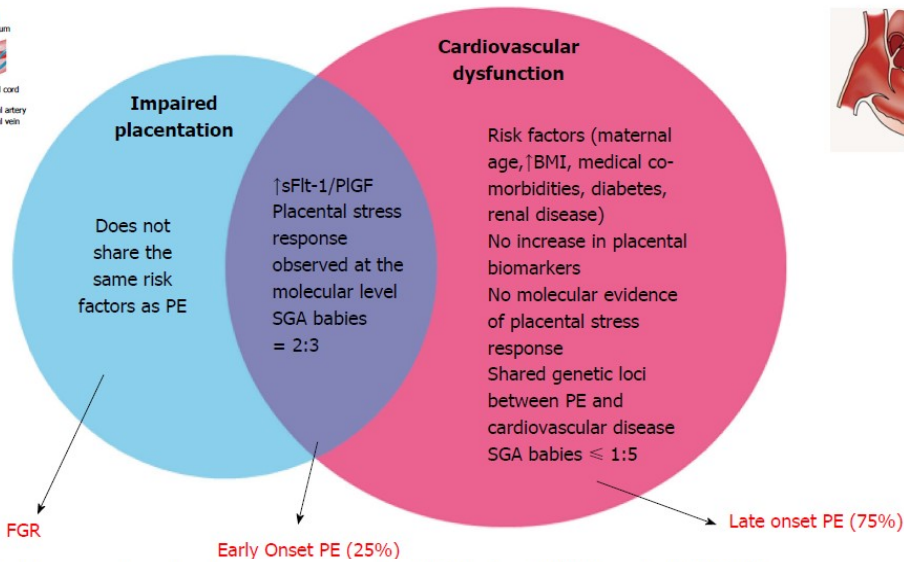
Leanne Bellamy, medical student,¹ Juan-Pablo Casas, clinical lecturer,² Aroon D Hingorani, reader,³ David J Williams, consultant obstetric physician⁴



of fatal and non-fatal stroke and thromboembolism in later life.



The dual aetiology of Preeclampsia

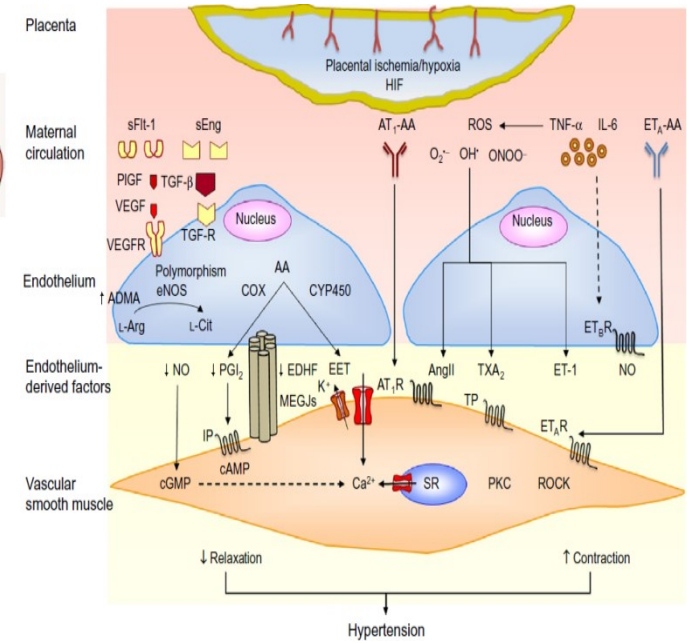
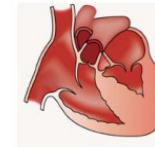
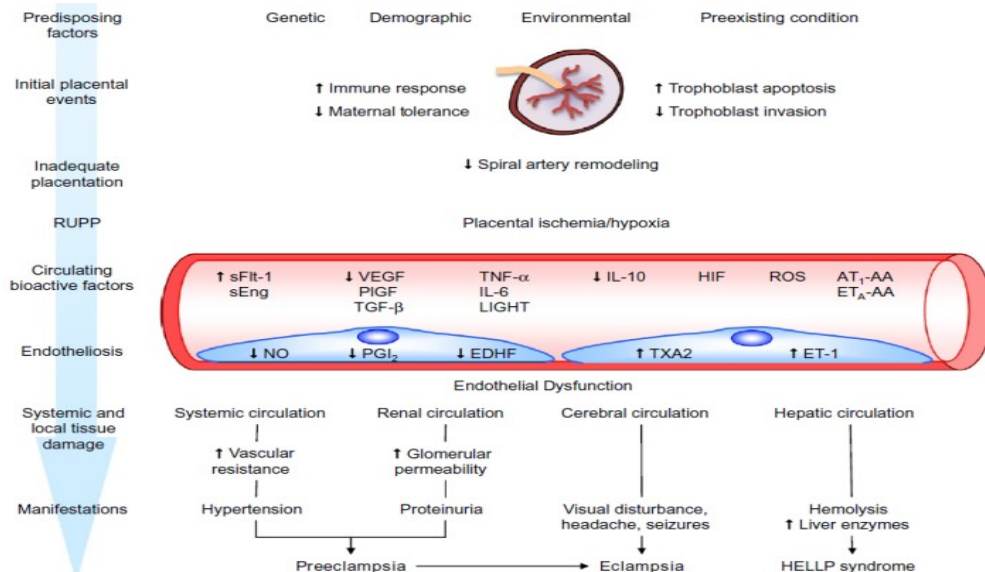


Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.5317/wjog.v4.i4.77

World J Obstet Gynecol 2015 November 10; 4(4): 77-85
ISSN 2218-6220 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Preeclampsia - What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both?



Порушення плацентарної перфузії передуює розвитку плацентарної дисфункції...

Basky Thilaganathan: Perspectives, UOG 2017

Під час вагітності

... посилення принципово іншого розподілу внутрішньосудинного об'єму крові у людини на відміну від всіх проноградних тварин ...

... у вагітних нижче рівня серця розподіляється додатково ще до 10% об'єму крові за рахунок матки, плаценти і плода



... а все разом створює колосальне навантаження на кровообіг та серце матері, яка виношує вагітність, переважно у вертикальному положенні тіла ...

Профілактика прееклампсії



**Primary
Prevention
of
Preeclampsia**

I. Не фармакологічні
Денний відпочинок
4 год/добу



Може зменшити ризик ПЕ для жінок з нормальним АТ

[\(level 2 evidence\)](#)

[\(Cochrane Library 2006 Issue 2:CD005939\)](#)





Жінки, які на ранніх термінах вагітності виконували аеробні вправи (30-60 хв 2-7 раз на тиж), мали значно меншу частоту гестаційних гіпертензивних розладів (5,9% проти 8,5%, ВР 0,70, 95% ДІ 0,53-0,83 7 досліджень, 2517 учасників), зокрема зниження частоти гестаційної гіпертензії (2,5% проти 4,6%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,40-0,74, 16 досліджень, 4641 учасник) у порівнянні із контролем.

II. Харчування

1. Харчовий раціон з додаванням клітковини на ранніх термінах вагітності може знижувати ризик ПЕ

([level 2 evidence](#))

Prospective cohort study *Waldenström et al. Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 123: 104-112

2. Додавання до раціону білка та вуглеводів не має користі

- Хоча споживання 30 г чорного шоколаду у перші три місяці вагітності призводило до зниження дАТ ($p = 0,05$), сАТ ($p < 0,0001$) та рівня ферментів печінки.



Загальний рівень холестерину та збільшення ваги не відзначалося
Висновки: щоденне споживання шоколаду з високим вмістом какао сприяє зниженню артеріального тиску, глікемії та ферментів печінки під час вагітності, не впливаючи на збільшення ваги.

A randomised controlled trial of consumption of dark chocolate in pregnancy to reduce pre-eclampsia: Difficulties in recruitment, allocation and adherence

Subashini Gnanendran, Jemma Porrett, Cindy Woods, Maryke Buttrose, Clare Jukka, Jane Hollins, Stephen Robson and Caroline de Costa Version of Record online: 15 SEP 2017

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(10): 1860-1867
© 2012 Informa UK, Ltd.
ISSN 1476-7058 print/ISSN 1476-4954 online
DOI: 10.3109/14767058.2012.683085

informa
healthcare

Potential effects of chocolate on human pregnancy: a randomized controlled trial

Gian Carlo Di Renzo, Eleonora Brillo, Maila Romanelli, Giuseppina Porcaro, Federica Capanna, Tomi T. Kanninen, Sandro Gerli & Graziano Clerici

Department of Obstetrics and Gynecology, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

Препарати

Конкомінантне додавання Vit C & E

- Не профілактуює ПЕ

level 2 evidence (*Obstet Gynecol 2007 Dec;110(6):1311*)

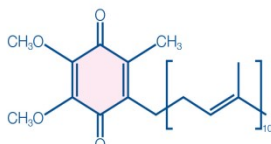

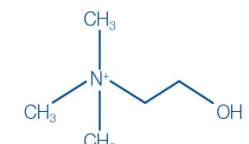


- Може підвищувати частоту народження дітей з малою вагою тіла

level A evidence (*Hypertension in Pregnancy. 2013 ACOG*)



Додавання риб'ячого жиру

- *Обсерваційні дослідження*: позитивні ефекти
- {Інгібіція тробоксану A2 без дії на простагліцилін: знижує агрегацію тромбоцитів}
- *RCT*: Немає доказів ефективності для запобігання ПЕ (*Olsen et al, 2000*)
- *Високі дози*: підвищує ризик ППК (*Olafasdottir et al, 2006*).

NUTRITIONAL INTERVENTIONS				
Coenzyme Q10 (CoQ10)⁷  Antioxidant – reduces oxidative stress. Improves endothelial function.	Selenium⁸  Antioxidant – reduces oxidative stress. Low selenium status associated with increased serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFLT-1).	Choline⁹  Influences a wide array of genes and biological processes including vascular function. Down-regulates sFLT-1.	Probiotics¹⁰  Probiotics may modify placental trophoblast inflammation, systemic inflammation and blood pressure.	Fish oil¹¹  Fish oils play a role in the regulation of sFlt-1, VEGF and PlGF. Fish oils also display various anti-inflammatory properties.

Developing a Protocol for a Systematic Review: Folic Acid for the Prevention of Preeclampsia.

Rhodi Bulloch¹, Amy Lovell¹, Clare Wall¹, John Thompson², Lesley McCowan³

¹ Discipline of Nutrition and Dietetics, The University of Auckland ² Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Auckland ³ Department of Paediatrics, The University of Auckland

INTRODUCTION

Folic acid is a water soluble B vitamin important for the growth and development of the fetus¹. Folic acid supplementation is recommended by the WHO from the time that conception is planned, and should continue throughout pregnancy, for the prevention of neural tube defects.²

Epidemiological evidence suggests that folic acid may also have a role in preventing other adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, a major contributor to maternal and perinatal morbidity and mortality.³

AIM: To review the evidence of an association between maternal folic acid supplementation and preeclampsia risk

Criteria for the review were set *a priori* and the protocol registered on PROSPERO (CRD42015029310).⁴

METHODOLOGY

REVIEW QUESTION:

Is maternal folic acid supplementation during pregnancy associated with a lower risk of preeclampsia?

Participants:

Inclusion Criteria: Pregnant women

Exclusion Criteria: Women with known pre-existing renal or autoimmune disease

Exposure:

Folic acid supplementation

Inclusion: Studies comparing a folic acid supplementation group (with or without other micronutrients) with a non-folic acid group (with or without micronutrients)

Exclusion: Studies with no non-folic acid supplementation group for comparison

Outcome:

Preeclampsia as defined in line with internationally recognised definitions.

SEARCH STRATEGY

Multiple Databases – published studies:

OVID Medline CENTRAL
Embase AMED
CINAHL

Grey Literature – unpublished studies:

Trial Registration Database (WHO), ProQuest, Trove, EthOS, Conference Papers Index, Google

DATA SYNTHESIS, QUALITY

ASSESSMENT AND META-ANALYSIS

Data from studies will be extracted using a standardised data extraction form, including summary statistics. The Newcastle-Ottawa Scale for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies⁵ will be used to critically appraise and assess the quality of included observational studies, and the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool⁶ will be used to assess the risk of bias of included RCTs. A meta-analysis will be conducted to explore the overall effect and to investigate the heterogeneity between included studies.

REFERENCES:

1. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *The Cochrane Library*. 2013
2. World Health Organization. Prevention of neural tube defects. In: *Standards for maternal and neonatal care*. Geneva: World Health Organization; 2007
3. Payne B, Magee LA, von Döbelzen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):449-462. 2003; 77-84.
4. www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/
5. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. Ottawa, Ontario: Ottawa Hospital Research Institute; 2008
6. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 5. Wiley Online Library; 2008.

FLOW OF STUDY SELECTION:

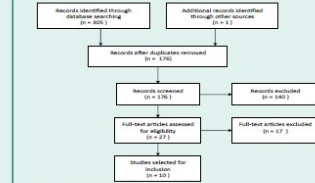


Figure 1: Study Selection for the Systematic Review

NEXT STEPS:

The authors hope that the results of this systematic review will:

1. Identify research gaps in the area of maternal folic acid supplementation and preeclampsia
2. Provide insight into the level of evidence of an association between folic acid supplementation and the prevention of preeclampsia, and
3. Inform folic acid supplementation policy in pregnancy.



MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

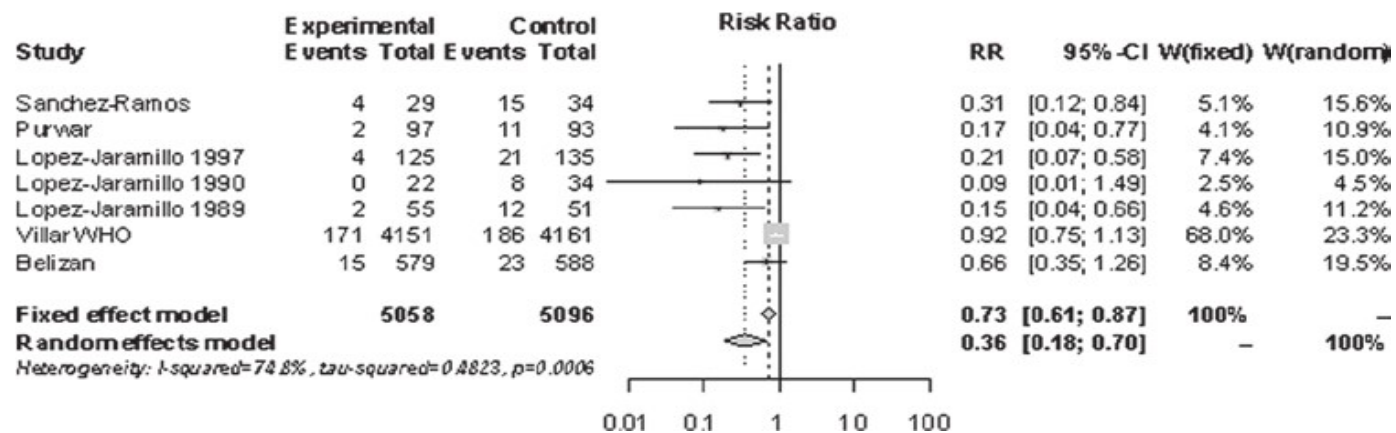
Рекомендовано із встановленим благотворним ефектом під час вагітності - періконцептуальне та постійне використання фолат-містких полівітамінів

Проте

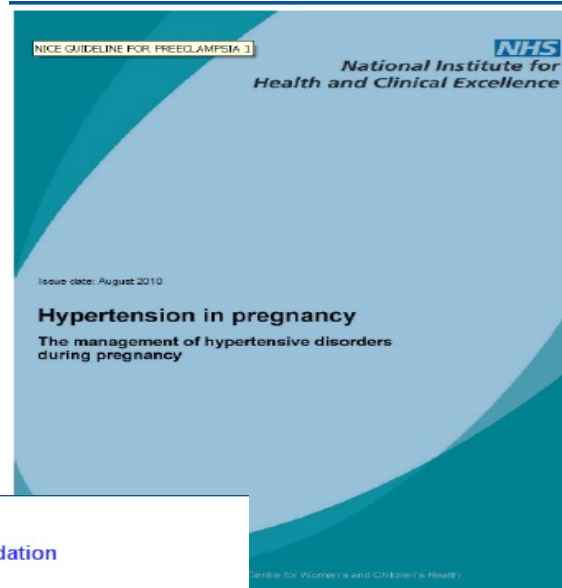
Чи може використання фолієвої кислоти під час вагітності запобігти виникненню гестаційної гіпертензії / преєклампсії залишається невизначеним

Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Xiaolin Hua, Jiewen Zhang, et al // Hypertension in Pregnancy. 2016. - Vol. 35. - Iss.4.

1 г кальцію рекомендується жінкам з низьким споживанням кальцію (<600 мг / д) (I-A) із 20 тижнів вагітності (під час прийому їжі) *.



*- 1 г елементарного кальцію дорівнює 2,5 г карбонату кальцію або 4 г цитрату кальцію.



Recommendation

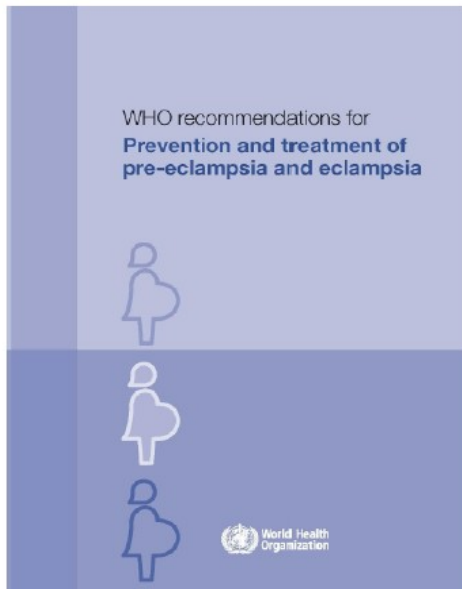
ASA 75mg/day from 12 weeks

High risk

hypertensive in previous pregnancy
 chronic renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 2+ moderate risk factor

Moderate factors

Nulliparous
 age 40+
 pregnancy interval 10+
 BMI 35+
 family history of PE
 multiple pregnancy



Recommendation

ASA 75mg/day (or nearest available) from before 20 weeks, ideally 12 weeks

High risk

PE in previous pregnancy
 renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 multiple pregnancy

Comment

Not an exhaustive list but can be adapted/complemented based on local epidemiology

Annals of Internal Medicine

**LOW-DOSE ASPIRIN USE FOR THE PREVENTION OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM PREECLAMPSIA
 CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION**



Population	Asymptomatic pregnant women who are at high risk for preeclampsia
Preventive Medication	Low-dose aspirin (60 to 150 mg/d) initiated between 12 and 28 weeks of gestation reduces the occurrence of preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at increased risk for preeclampsia. The harms of low-dose aspirin in pregnancy are considered to be no greater than small.
Balance of Benefits and Harms	There is a substantial net benefit of daily low-dose aspirin to reduce the risk for preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at high risk for preeclampsia.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF recommends that all women planning or capable of pregnancy take a daily supplement containing 0.4 to 0.8 mg (400 to 800 µg) of folic acid. This recommendation is available at www.uspreventiveservicestaskforce.org .

Препарат АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2017

VOL. 377 NO. 7

2017

ASPREE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

798 учасників групи приймали АСК 150 мг на добу з 11-14 тижня та 822 - плацебо.

Рання прееклампсія відзначалася у 13 пацієнтів (1,6%) у клінічній групі порівняно із 35 (4,3%) у групі плацебо (**ВР 0,38; 95% ДІ 0,20-0,74; P = 0,004**) .

Не було виявлено значних міжгрупових відмінностей у випадках несприятливих наслідків новонароджених або інших побічних

Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N = 798)	Placebo Group (N = 822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)

N. Engl. J. Med 2017 Jun 28;[Epub Ahead of Print], DL Rolnik, D Wright, LC Poon, N O'Gorman, A Syngelaki, C de Paco Matallana, R Akolekar, S Cicero, D Janga, M Singh, FS Molina, N Persico, JC Jani, W Plasencia, G Papaioannou, K Tenenbaum-Gavish, H Meiri, S Gizurason, K Maclagan, KH Nicolaides

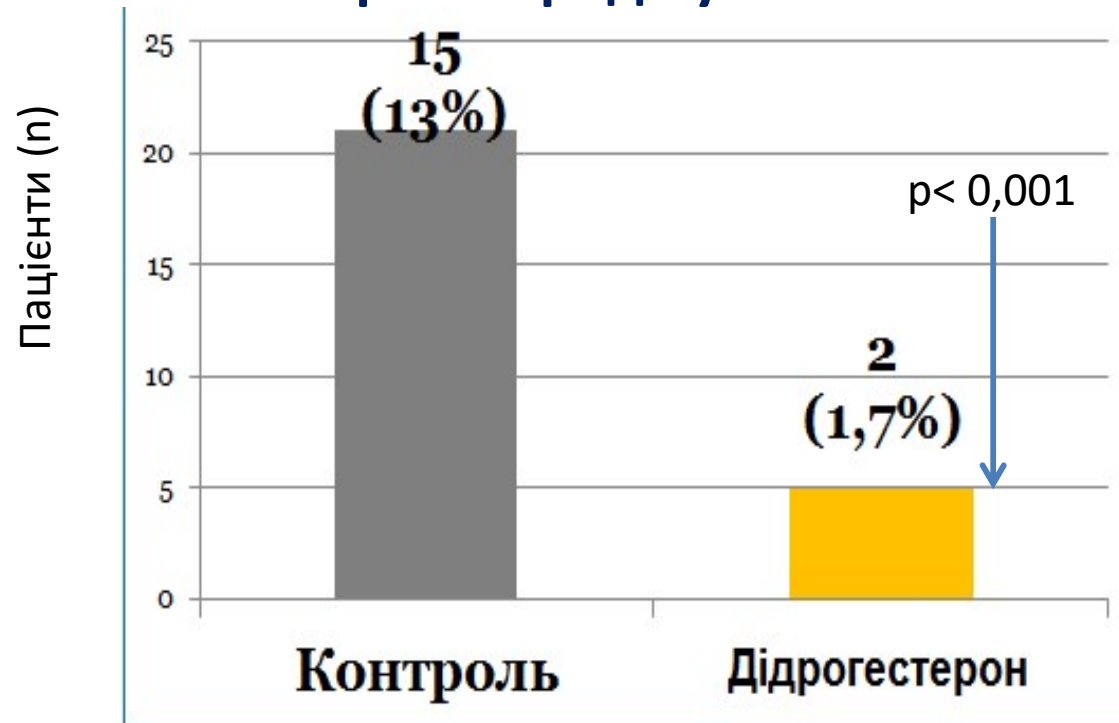
Фармакоекономічний сенс призначення

АСК

Підхід	Частота преєклампсії	% отримують АСК	\$ збережено
No Aspirin	4.18%	0%	
ACOG	4.17%	0.35%	\$12 million
USPSTF	3.83%	23.5%	\$377 million
Universal Aspirin	3.81%	100%	\$365 million

Werner et al. 2015

Застосування дидрогестерону у першому триместрі суттєво знижувало частоту гестаційної гіпертензії та дистресу плода у першонароджуючих



Частота виникнення ГГ у досліджуваній групі була значно нижчою, ніж контрольній (1,7% проти 12,9%, $p = 0,001$). Частота страждання плода також була значно нижчою у досліджуваній групі порівняно з контрольною групою (4,3% проти 18,1%, $p = 0,001$).

Zainul Rashid Gynecol Endocrinol, 2014; 30(3): 217–220

Divakova T.S. 2014:

Дидрогестерон та низьки дози АСК...

1. ...у I-II триместрі гестації при плацентарних порушеннях сприяють зростанню плацентарної васкуляризації у 2,3 рази ($p < 0,01$).
2. ...нормалізують баланс проангіогенних факторів (VEGF, sVEGFR-1, PlGF).
3. ...вірогідно дозволяють знизити ризик розвитку:
 - ПЕ ($p = 0,01$);
 - СЗРП ($p = 0,04$);
 - перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії ($p = 0,006$);
 - асфіксії новонароджених ($p = 0,003$).

Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies
/ Divakova T.S., Famina M.P.// Meditsinskie novosti. – 2014. – N 2. – P. 67–72.

Вітамін D

- ❑ Дефіцит вітаміну D - підвищений ризик ПЕ [Vodnar et al., 2007; Robinson et al., 2010]
- ❑ Vit D (від 400 до 600 МЕ / д) - 29% зниження ризику ПЕ [Haugen et al., Observation study, 2009; Nurppönen et al., 2014)
- ❑ Обмежені докази [De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, *et al.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD008873.]
- ❑ Вагітним жінкам, які не мають регулярного впливу сонячних променів, рекомендовано споживати 600 МЕ вітаміну D на добу.

Профілактика прееклампсії низькомолекулярним гепарином на додаток до аспірину: метааналіз

Roberge et al., UOG 2016

Результати

У жінок з попередньою ПЕ, LMWH із низькими дозами аспірину:

- **Виявлялася тенденція до зниження випадків ранньої ПЕ:**

- Два дослідження (n = 155), ВР, 0,14 (95% ДІ, 0,02-1,10); P = 0,06

Проте не впливало на випадки пізньої ПЕ:

- Два дослідження (n = 155), ВР, 1.20 (95% ДІ, 0.53-2.72); P = 0,65

У жінок з повторним викиднем ризику до зниження випадків ПЕ (2 дослідження (n = 211), **ВР 0,57 (95% ДІ, 0,08-4,35); P = 0,59** та СЗРП (3 дослідження (n = 337), **ВР 0,73 (95% ДІ, 0,18-2,99); P = 0,66**) не були суттєво зменшені шляхом додавання LMWH до АСК.

У жінок із попередньою ПЕ, додавання LMWH до АСК достовірно знижувало ризик розвитку ПЕ (3 дослідження (n = 379) **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,31-0,92); P = 0,03**) та СЗРП (2 дослідження (n = 363), **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,32-0,91); P = 0,02**).

The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future?

Vasiliki Katsi¹, Georgios Georgountzos², Manolis S. Kallistratos^{3*}, Ioannis Zerdes⁴, Thomas Makris⁵, Athanasios J. Manolis², Petros Nihoyannopoulos⁶ and Dimitris Tousoulis⁶

¹ Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, Athens, Greece, ² School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece, ³ Department of Cardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece, ⁴ Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece, ⁵ Department of Cardiology, Elena Venizelou Hospital, Athens, Greece, ⁶ First University Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Призначення статинів на моделі ПЕ у тварин сприяє відновленню ангіогенного балансу та ендотеліальної функції

CBA/J × DBA/2 mice	Pravastatin (20 ug/kg)	↓ sFlt-1 ↓ Hypersensitivity to Ang II ↑ VEGF	Ahmed et al., 2010
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 Restoration of glucose response in females	McDonnold et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	Regularization of impaired vestibular function, balance and coordination linked with preeclampsia	Carver et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↓ sEng ↓ Overexpression of TGF-β in placenta ↓ HIF-1α	Saad et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↑ eNOS in the aorta	Fox et al., 2011

Results	Reference
(5 mg/kg/d) ↓ sFlt-1 ↑ PIGF ↓ Hypertension ↓ Proteinuria	Kumasawa et al., 2011
(5 mg/kg/d) ↓ sFlt-1 ↓ Contractile response to phenylephrine ↑ Vasorelaxant response to ACh	Costantine et al., 2010
(5 mg/d) ↑ VEGF ↓ sFlt-1 ↓ Albumin creatinine ratio (ACR) ↓ STAT-8 ? Matrix metalloproteinase (MMP) activity Normal aortic ring response to AngII	Singh et al., 2011
(1 mg/kg/d) ↓ MAP ↓ sFlt-1 ↑ VEGF ↓ sFlt-1/VEGF ratio ↓ Thiobarbituric acid reactive substances ↑ Total antioxidant capacity ↓ Endothelial tube formation No effect on HO-1 expression	Bauer et al., 2013

Figure 1. Meta-analysis of birth defects

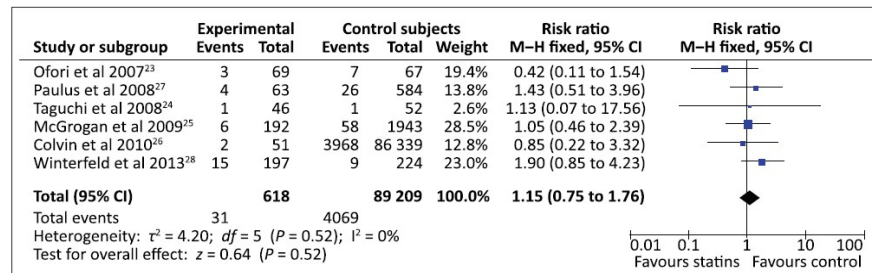
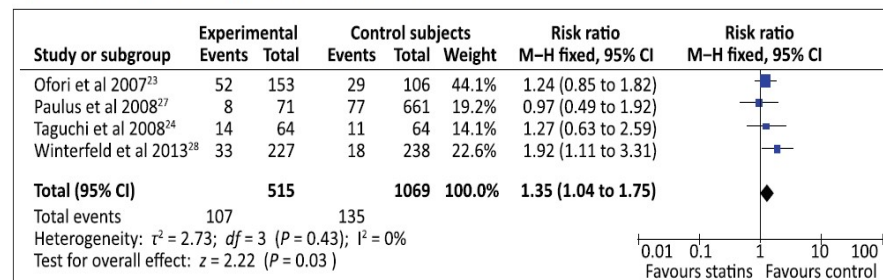


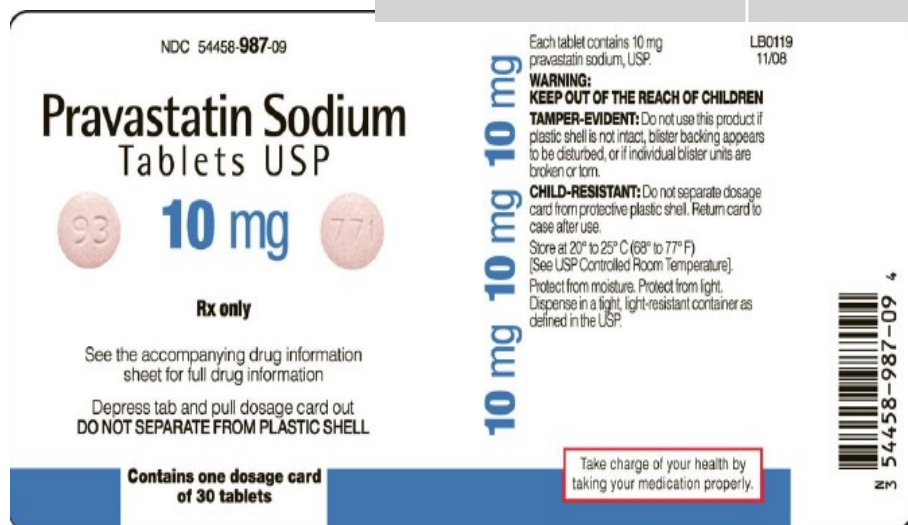
Figure 2. Meta-analysis of spontaneous abortions



Попередні дані дозволяють припустити, що статини можуть бути перспективною терапевтичною альтернативою для профілактики та лікування преєклампсії, проте все ще потрібні більші клінічні дослідження.

Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial

	Pravastatin	Placebo
Прееклампсія	0	4 (3 with SF)
Тередчасні пологи	1	5
СЗРП	0	1
NICU	2	5
Аномалії плода	Hypospadias	Polydactyly
	Coarctation of the aorta	Ventriculomegaly
Ускладнення у матері	none	Postpartum hysterectomy 2/2 to placenta previa and atony



Перспективні результати - обґрунтовано збільшення кількості досліджень, оцінка дози Потенціал може бути більш ефективним, ніж аспірин

Costantine et al. 2016

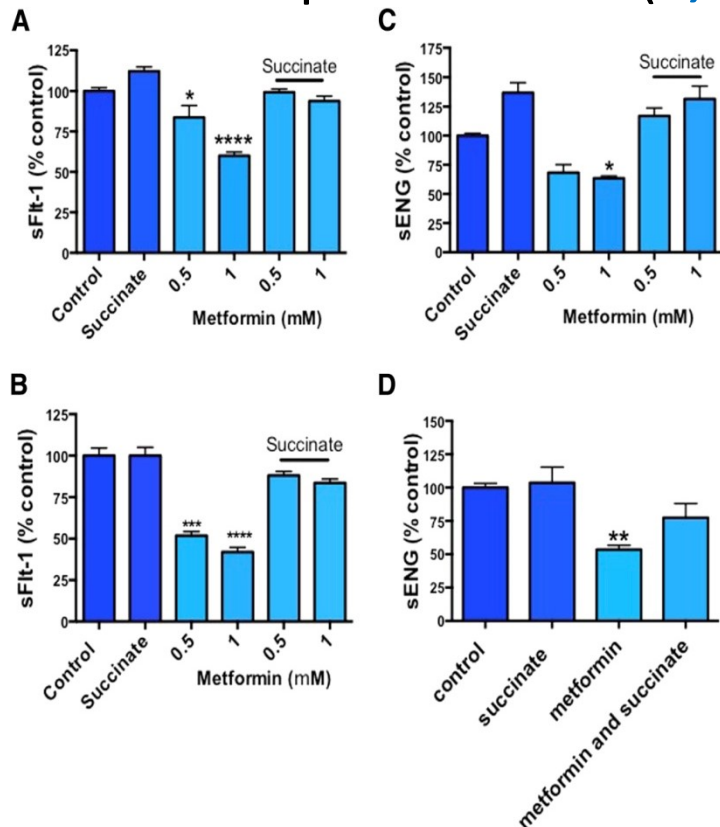
Метформін

Syngelaki A et al. використовували метформін в дозі 3,0 г на добу у вагітних з ожирінням без цукрового діабету.

У кожній групі було 225 жінок.

Результати

- збільшення маси тіла (**4.6 (основна група) в порівнянні з 6.3 кг (група плацебо); $P < .001$**);
- частота преєклампсії (**3,0% проти 11,3%, $P < 0,001$**).



N Engl J Med. 2016; 374:434-443

Метформін знижує ендотеліальну дисфункцію, підвищує вазодилатцію в артеріях та індукує ангиогенез. **Метформін** має потенціал по профілактиці або лікування преєклампсії для зменшення тягаря цього небезпечного ускладнення вагітності.

Fiona C. Brownfoot et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 214; 3: 356.e1-356.e15

Take Home Message

1. За останні роки, у світі, відзначається тенденція на зростання випадків ПЕ.
2. За механізмом розвитку патології вагітності слід розрізняти ранню ПЕ (до 34 тижнів) та пізню (після 34 тижнів).
3. На даний час не існує ідеальних предикторів ПЕ. Доцільно використовувати анамнестичні фактори ризику, а в перспективі - комбіновані тести.
4. Єдиним препаратом, із доказаною ефективністю та виразним фармакоекономічним ефектом – АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном). Найбільш перспективним, у майбутньому, засобом превенції слід вважати статини.
5. Прееклампсія є незалижним фактором ризику виникнення ІХС, АГ, інсульту та ВТЕ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
ГО «Українська асоціація медичних освітніх симуляційних технологій»

Науково-практична конференція
із міжнародною участю



«МЕДИЧНА СИМУЛЯЦІЯ –
ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ»

+38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08



ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,
ГО «Українська асоціація медичних освітніх симуляційних технологій»

Науково-практична
конференція із
міжнародною участю



10-11 травня 2018 року
м.Вінниця

ТЕЛЕФОНИ: +38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08



Д
Я
К
У
Ю

З
А

У
В
А
Г
У



СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

