

# DEMOGRAPHIC AND BLOOD CIRCULATING MATERNAL FACTORS IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY AND LATE PRE-ECLAMPSIA

Yu.G.Rasul – Zade<sup>1</sup>  D.A.Melieva<sup>2</sup>  A.Sh.Arzikulov<sup>2</sup> 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS  
*IJSP*

## Correspondence

Yu. G.Rasul-Zade, Tashkent  
Pediatric Medical Institute,  
Tashkent, Uzbekistan.

e-mail: [y\\_ras@mail.ru](mailto:y_ras@mail.ru)

Received: 10 February 2024

Revised: 13 February 2024

Accepted: 17 February 2024

Published: 29 February 2024

## Funding source for publication:

Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and  
institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-  
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract.** Preeclampsia, one of the “life-threatening obstetric syndromes,” complicates approximately 2–7% of pregnancies and is considered a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. **Purpose of the study.** Comparison of the profile of circulating angiogenic (i.e., PIGF) and antiangiogenic (i.e., sVEGFR-1 and cardiopilin GPLC, phospholipid GPLF, and leptin GPLL) factors in patients with late-onset preeclampsia (LOPE) and in patients with severe early-onset preeclampsia (RNPE). **Material and methods.** A cross-sectional study was conducted by screening biological samples (n=116) from pregnant women. All examined patients were divided into the following groups: 1) patients with normal pregnancy (n=40); 2) severe RNPE (n=40); and 3) PNPE (n=36). **Results:** Studying the relationship in combinations involving leptin + antiplacental factor VEGFR-1 increases the diagnostic value of RNPE. In addition, the various ratios were not significantly associated with PE after adjusting for maternal age and gestational age at the time of blood collection. **Conclusions:** 1) At the time of diagnosis, the median concentrations of sVEGFR-1 and sVEGFR-1, leptin GPLL in maternal serum were significantly higher ( $P>0.001$ ), and PIGF significantly lower ( $P>0.001$ ) in patients with RNPE and PNPE than in women with a normal pregnancy; 2) Similarly, the ratios PIGF/sVEGFR-1, PLGF/ leptin GPLL, PLGF/( leptin GPLL × sVEGFR-1) and PLGF/( leptin GPLL + sVEGFR-1) were significantly lower in patients with RUPE and PNPE than in patients with normal pregnancy; 3) Median concentrations of leptin GPLL and the ratio PLGF/ leptin GPLL, PLGF/( leptin GPLL + sVEGFR-1) were significantly high in patients with RNPE ( $P>0.001$ ) versus the indicators in patients with PNPE.

**Key words:** early preeclampsia, biomarkers, leptin.

Преэклампсия, один из «жизнеугрожаемых акушерских синдромов», осложняет примерно 2–7% случаев беременности и является основным фактором материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире[1,2].

В частности, пациентки с преэклампсией имеют более высокий уровень в циркулирующей крови концентрацию антиангиогенных факторов (т.е. растворимого фактора роста эндотелия сосудов рецептор-1 (sVEGFR-1, также называемый растворимой fms-подобной тирозинкиназой 1 (sFlt1)) и растворимый эндоглин (sEng)) и более низкая концентрация свободных веществ в крови матери ангиогенных факторов (т.е. фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF))[1–5], чем пациенты при нормальной беременности. Эти выводы были продемонстрированы как во время клинической диагностики преэклампсии, а также до клинических проявлений заболевания.

Роль активаторов эндотелия при преэклампсии могут выполнять различные субстанции, в том числе цитокины, эндотелиальные антитела, липиды и перекиси липидов, адгезивные молекулы, фрагменты ворсин синцитиотрофобласта, гомоцистеин[6].

Согласно данным литературы, оксидативный стресс в организме беременной при преэклампсии неотделим от процессов воспаления и тесно связан с изменениями липидного спектра [Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая., 2008; Shatzel J.J., Taylor J.A., 2017]. Липиды (полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран) являются хорошим субстратом для перекисного окисления и, следовательно, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [1].

Кроме того, степень ангиогенного/антиангиогенного дисбаланса при преэклампсии имеет прогностическое значение и было связано с тяжестью заболевания. В своих исследованиях, Venkatesha и соавт (3, 5) сообщали, что концентрация сывороточного sEng были в три, пять и десять раз выше у лиц с легкой преэклампсией, тяжелой преэклампсии и HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов) синдроме, соответственно, по сравнению с

контрольной группой того же гестационного возраста.

Насколько нам известно, данных относительно концентраций ангиогенных/антиангиогенных факторов в сыворотке пациентов с ранней и поздней преэклампсией, и зависимость тяжести преэклампсии от соотношения концентрации ангиогенных и антиангиогенных факторов с ранней преэклампсией нет.

Цель исследования. Сравнение профиля циркулирующих ангиогенных (т.е. PIGF) и антиангиогенных (т.е. sVEGFR-1 и кардиолипин GPLC, фосфолипид GPLF и лептин GPLL) факторов у пациентов с поздней началом преэклампсией (ПНПЭ) и у пациентов с тяжелой формой ранней преэклампсии (РНПЭ).

Материал и методы. Поперечное исследование было проведено путем скрининга биологических образцов (n=116) беременных женщин. Все обследованные пациентки были распределены в следующие группы: 1) пациентки с нормальной беременностью (n=40); 2) тяжелая РНПЭ (n=40); и 3) ПНПЭ (n=36). Женщины с многоплодной беременностью, плоды с хромосомными и/или врожденными аномалиями, а также женщины с синдромом HELLP или у которых преэклампсия возникла после родов, были исключены.

Все участники предоставили письменное информированное согласие до взятия образцов крови. Сбор крови и ее использование в исследовательских целях были одобрены этической комиссией при Андижанском государственном медицинском институте.

Женщины с нормальной беременностью определялись как женщины без медицинского, акушерского или хирургических осложнения на момент исследования и беременности, соответствовал гестационному возрасту, в срок ( $\geq 37$  недель беременности) (95) без неонатального осложнения.

Преэклампсию определяли как начало артериальной гипертензии (систолическое давление крови давление  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт.ст. как минимум в двух случаях, с разницей от 4 часов до 1 недели) после 20 недель беременности при протеинурии ( $\geq 300$  мг в сутки) в сборе мочи или хотя бы одно измерение с помощью тест-полоски  $\geq 2+$ ) (6, 96).

Тяжелая ранняя преэклампсия диагностировалась в соответствии с критериями, предложенными Американским колледжем акушеров и Комитетом гинекологов (ACOG (6)) (систолическое артериальное давление  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или диастолическое кровяное давление  $\geq 110$  мм рт. ст. и/или протеинурия более 5 г за 24 часа или  $\geq 3+$  белок на щупе или при наличии поражения нескольких органов (3,6). HELLP-синдром определялся как гемолиз (сывороточная ЛДГ  $> 600$  МЕ/л; билирубин  $> 1,2$  мг/дл; наличие шистоциты в периферической крови), повышение активности печеночных ферментов (сывороточная АЛТ и/или АСТ  $> 70$  МЕ/л) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $< 100\ 000/\text{мм}^3$ ) (6,97).

Для детального анализа каждого случая - контроля была предпринята применять метод выявления межквартильного интервала (IQR). Методом можно определить как расстояние между верхним квартилем (Q3) и нижним квартилем (Q1) и медиану ( $M=Q3-Q1$ ) этих двух показателей. Он также известен как метод выявления среднего разброса (Jiri Sonek., David Krantz., Jon Carmichael at all.2017).

Результаты и обсуждение.

Нами изучены демографические и клинические характеристики исследуемых групп в сравнительном аспекте.

Результаты представлены в табл.1

Таблица-1

**Демографические и клинические характеристики исследуемой популяции**

Показатели	нормальная беременность n=40	P	преэклампсия			
			ПНПЭ n=40	P	РНПЭ n=36	P
Возраст матери (лет)	20 (19-23)	0,1	23,5(18-27)	0,2	17(17-25)	0,01
Первично рожавшие	87(35)	0,005	57,5 (23)	0,3	75 (15)	0,3
ИМТ до беременности (кг/м <sup>2</sup> )	25,8 (22,7-28,3)	0,3	27,6(21,7-36,6)	0,8	25,5(24,0-29,3)	0,6

ИМТ во время забора крови(кг/м <sup>2</sup> )	30,7(27,6-35,2)	0,2	35,0(27,6-44)	0,9	34,8(30,2-37,3)	0,3
Дельта ИМТ(кг/м <sup>2</sup> )	4,8(3,2-8,2)	0,1	5,1(3,0-9,0)	0,2	7,9(5,1-2,2)	0,1
Максимальное систолическое АД(мм рт. ст.)	120(110-130)	0,001	165(151-180)	0,2	159(150-174)	0,001
Максимальное диастолическое АД (мм рт.ст.)	68(60-72)	0,001	99(88-104)	0,1	96(85-107)	0,001
Гестационный возраст на момент забора крови (недели)	38,6(34,5-39,9)	0,1	37,5(37,2-39,0)	0,6	34,7(34,2-38,9)	0,2
Гестационный возраст во время родов (недели)	39,9(39,0-40,4)	0,001	36,8(34,9-38,9)	0,1	34(33,2-39,2)	0,001
Вес при рождении (грамм)	3400(3122-3674)	0,001	2624(2030-3062)	0,6	2569(1546-3227)	0,001

Между исследуемыми группами были выявлены существенные различий в медианах по многим из показателей демографических характеристик, а также среднего гестационного возраста на момент взятия крови. У пациентов с тяжелой РНПЭ и/или ПНПЭ медианы были значительно выше максимального систолического и диастолического артериального давления и нижних медиан гестационного возраста при родов и веса новорожденного, чем у женщин с нормальной беременностью ( $P>0,001$ ). Значительно различаются между пациентками с тяжелой ранней преэклампсией и пациентками с поздней преэклампсии в возрасте матерей и паритете родов ( $P>0,001-0,01$ ).

Также достоверными были для РНПЭ различия в таких показателях как, гестационный возраст во время родов (недели) и веса при рождении с нормально протекающей беременностью ( $P>0,001$ ). В этих же показателях относительно ПНПЭ и РНПЭ различия были минимальными. По остальным демографическим показателям существенных различий не выявлены.

Концентрация биогенных факторов как ангиогенный PIGF, антиангиогенный sVEGFR-1, кардиолипид GPLC, фосфолипид GPLF и лептин GPLL в материнской сыворотке у женщин с нормально протекающей беременностью и РНПЭ, ПНПЭ представлены в таблице 2.

**Таблица-2**  
**Концентрация PIGF, sVEGFR-1, GPLC, GPLF и GPLL в материнской сыворотке у женщин с нормально протекающей беременностью и РНПЭ, ПНПЭ**

Показатели (пг/мл)	Нормальная беременность N=30	ПНПЭ N=40	РНПЭ N=36	P1	P2
Ангиогенный фактор PIGF	349,20	82,4	42,4	>0,001	>0,001
Антиангиогенный фактор sVEGFR-1	7,252	22,630	25,080	>0,001	нд
Кардиолипид Ig G (GPLC)	1,4	1,3	1,1	нд	нд
Лептин (GPLL)	18,6	35,5	52,2	>0,001	>0,001
Фосфолипид Ig G (GPLF)	1,2	1,1	1,1	нд	нд

*Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- РНПЭ и ПНПЭ*

Средняя концентрация PIGF в материнской сыворотке было достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (82,4 пг/мл) и РНПЭ (42,4 пг/мл), чем у женщин с нормаль-

но протекающей беременности (349,20 пг/мл) ( $p < 0,001$ ). У пациенток с РНПЭ и ПНПЭ регистрировались достоверно высокие показатели антиангиогенного фактора (sVEGFR-1), против показателя sVEGFR-1 женщин с нормально протекающей беременностью. Достоверных различий в средних концентрациях sVEGFR-1 между ПНПЭ и РНПЭ нами в наших исследованиях не обнаружены.

Связь между материнской сывороткой концентрации PIGF и ПНЛЭ/ГНПЭ оставались незначительными и после поправки на материнскую возраст и срок беременности на момент взятия крови (ОШ 1,002, 95% ДИ 0,998–1,005;  $p = 0,37$ ). Также следует отметить на высокую диагностическую значимость показателей биогенных белков при ПЭ. Липиды (полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран) являются хорошим субстратом для перекисного окисления и, следовательно, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., 2016, Shatzel J.J., Taylor J.A., 2017].

Как видно из таблицы №2, концентрация биогенного амина в виде лептина (GPLL) были высоко достоверными для РНПЭ и достоверным для ПНПЭ ( $P > 0,001-0,01$ ), против показателя GPLL при нормальной течения беременности. Также нами выявлена что, средняя концентрация GPLL были достоверно разными для РНПЭ и ПНПЭ ( $P > 0,001$ ). В показателях кардиолипина (GPLC) и фосфолипида (GPLF) статистических достоверных отличий по изучаемым группам беременных женщин нами не обнаружены.

Учитывая выше изложенное, нами для детального анализа каждого случая - контроля была предпринята применять метод выявления межквартильного интервала (IQR). Методом можно определить как расстояние между верхним квартилем (Q3) и нижним квартилем (Q1) и медиану ( $M = Q3 - Q1$ ) этих двух показателей. Он также известен как метод выявления среднего разброса (Jiri Sonek., David Krantz., Jon Carmichael at all.2017).

Средняя медиана PIGF в материнской сыворотке была достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (14,6 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 11,0-25,0) и РНПЭ (30,0 пг/мл, IQR 44,9-145,9), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (257,1 пг/мл, IQR 122,3-379,4;  $p < 0,001$  для обоих сравнений) (табл 3).

Таблица-3

**Показатели межквартильного интервала (IQR) плацентарного фактора (PIGF) у обследованных беременных (в пг/мл)**

показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	1215,0	93,0	45,0	>0,001	>0,001
Q1	122,3	28,0	11,0	>0,001	>0,001
Q2 mediane	257,1	30,1	14,6	>0,001	>0,001
Q3	379,4	58,1	25,0	>0,001	>0,001
Min	22,3	9,9	4,5	>0,001	>0,001

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация sVEGFR-1 в материнской сыворотке была выше у пациенток с тяжелым РНПЭ (45, 06 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 15,0–60,45) и/или ПНПЭ (23, 52 пг/мл, IQR 18, 44–41, 19), чем у женщин с нормально протекающей беременностью. (4, 48 пг/мл, IQR 2,64–6,0;  $p < 0,001$  для обоих сравнений). Медиана Концентрация sVEGFR-1 в материнской сыворотке существенно не отличалась между пациентками с тяжелой РНПЭ и с РНПЭ ( $p = 0,2$ ). (табл 4).

Таблица-4

**Показатели межквартильного интервала (IQR) антиплацентарного фактора (sVEGFR-1) у обследованных беременных (в пг/мл)**

Показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	16,0	100,0	100,0	>0,001	Нд
Q1	2,64	15,0	18,44	>0,001	Нд
Q2 mediane	4,48	45,060	23,52	>0,001	>0,01
Q3	6,0	60,45	41,19	>0,001	Нд
Min	1,0	8,0	10,78	>0,001	нд

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация GPLL в материнской сыворотке была выше у пациенток с РНПЭ (23,1 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 25,5-48,6) и/или ПНПЭ (33,6 пг/мл, IQR 23,1-56,7), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (6,25 пг/мл, IQR 7,6-13,85;  $p < 0,001$  для обоих сравнений) (табл 5). Средняя концентрация в сыворотке матери GPLL существенно отличался между пациентками с РНПЭ и теми пациентками, у кого с ПНПЭ ( $p = 0,2$ ). Прослеживается связь между концентрациями GPLL в материнской сыворотке (пг/мл) и ранним началом ПЭ. На такую связь указывают разность минимальных показателей межквартильного интервала лептина (GPLL) пациенток с РНПЭ и ПНПЭ (11,5 и 23,1  $> 0,001$ ).

Таблица-5

**Показатели межквартильного интервала (IQR) биогенного амина лептин (GPLL) у обследованных беременных (в пг/мл).**

Показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	37,0	75,1	82,3	$> 0,001$	Нд
Q1	7,6	25,5	23,1	$> 0,001$	Нд
Q2 mediane	6,25	23,1	33,6	$> 0,001$	$> 0,001$
Q3	13,85	48,6	56,7	$> 0,001$	Нд
Min	5,9	11,5	23,1	$> 0,001$	$> 0,001$

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

В современной литературе, приводятся данные о диагностической ценности соотношения циркулирующих биогенных аминов в плане ранней диагностики преэклампсии (86). Учитывая выше изложенное нами изучены диагностические возможности соотношения между PIGF, VEGFR-1 и GPLL у женщин с нормально протекающей беременностью, с РНПЭ и ПНПЭ.

Данные приведены в таблице 6

Таблица 6

**Сравнение соотношений PIGF, VEGFR-1 и GPLL у женщин с нормально протекающей беременностью, с РНПЭ и ПНПЭ**

показатели	Нормальная беременность	P1	РНПЭ	P2	ПНПЭ	P3
PIGF/sVEGFR-1	57,39 (46,32-63,2)	0,001	2,01 (1,86-0,96)	Нд	0,6207 (0,596-0,606)	0,001
PIGF/ GPLL	41,136 (16,09-27,39)	0,001	1,3 (1,09-1,19)	$> 0,001$	0,434 (0,476-0,440)	0,001
PIGF/(GPLL X VEGFR-1)	9,1 (6,095-4,543)	0,001	0,029 (0,073-0,019)	Нд	0,185 (0,026-0,011)	0,001
PIGF/(GPLL +VEGFR-1)	23,95 (11,94-19,85)	0,001	1,79 (0,691-0,532)	$> 0,01$	0,255 (0,265-0,255)	0,001

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ; P2- ПНПЭ и РНПЭ; P3 –нормальная беременность и ПНПЭ.

Соотношения PIGF/sVEGFR-1, PIGF/ GPLL, PIGF/( GPLL X VEGFR-1) и PIGF/( GPLL +VEGFR-1) (68) были значительно ниже у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, чем у пациенток с нормально протекавшей беременностью ( $p < 0,001$  для всех сравнений. (табл. 6). Однако, соотношения PIGF/ GPLL и PIGF/( GPLL +VEGFR-1) существенно отличались между пациентками с РНПЭ и с теми пациентками, у кого ПНПЭ (табл. 6). Таким образом, изучение соотношения в комбинациях где фигурируют лептин +антиплацентарный фактор VEGFR-1 повышают диагностическую ценность РНПЭ. Кроме того, различные соотношения не были существенно связаны с ПЭ после поправки на возраст матери и срок беременности на момент взятия крови.

Эти данные поддерживают нашу идею о том, что дисбаланс между ангиогенным и антиангиогенными факторами +лептин в кровообращении матери могут играть решающую роль в патогенезе раннего начало преэклампсии.

Таким образом, похоже, что другие факторы, а не материнские циркулирующая концентрация ангиогенных и антиангиогенных факторов может быть вовлечена к предрасположению женщин к РНПЭ. Для детального изучения могут потребоваться дальнейшие исследования с охватом большой выборки, а также с продольным дизайном, чтобы определить, является ли один (GPLL) или несколько материнских факторов (биогенные и биофизические) прогностическую ценность для диагности-

ки раннего начало преэклампсии и играют ли роль в патофизиологии преэклампсии.

**Выводы:**

1) На момент постановки диагноза медианные концентрации sVEGFR-1 и sVEGFR-1, лептин GPLL в материнской сыворотке были значительно выше ( $P>0,001$ ), а PIGF значительно ниже ( $P>0,001$ ) у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, чем у женщин с нормально протекающей беременностью;

2) Аналогично соотношения PIGF/sVEGFR-1, PLGF/ лептин GPLL, PLGF/(лептин GPLL × sVEGFR-1) и PLGF/(лептин GPLL + sVEGFR-1) были значительно ниже у пациенток с РНПЭ и ПНПЭ, чем у пациенток с нормальной беременностью;

3) Медианные концентрации лептина GPLL и соотношение PLGF/лептин GPLL, PLGF/(лептин GPLL + sVEGFR-1) были достоверно высокими у пациенток с РНПЭ ( $P>0,001$ ) против показателей пациенток с ПНПЭ.

4) Степень ангиогенного/антиангиогенного дисбаланса сама по себе не является существенной связанной с началом ранней преэклампсией.

Этические вопросы исследования.

Исследование одобрено Комитетом по этике Андиганского государственного медицинского института от 28.02.2024 протокол № 2.

Финансирование.

Самофинансирование

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовых разногласий

**LIST OF REFERENCES**

[1] Rasul – Zadeh Y., Melieva D., & Arzikulov A. CIRCULATING PROGNOSTIC BIOMARKERS OF PRE-ECLAMPSIA. International Journal of Scientific Pediatrics n.d.;2:223–8. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2023-2-6-223-228>.

[2] Melieva D.A., Rasul-Zade Yu.G., & Arzikulov A.Sh. Features of the clinical course of preeclampsia in women in modern conditions. New Day in Medicine 2023;9:114–27.

[3] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. Erratum to “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention” [Int J Gynecol Obstet 145 Suppl. 1 (2019) 1-33]. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2019;146:390–1. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12892>.

[4] Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, da Fonseca EB, Hod M. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. Diabetes Res Clin Pract 2018;14:20-30.

[5] Roubalov L, Vojtěch J, Feyereisl J, Krofta L, Skřivánek A, Markovč I, Lošan P, Pilka R, Lubušková M. First-trimester screening for preeclampsia. Ceska Gynekol Summer 2019;84:361–70.

[6] Aylamazyan, E.K. Emergency care for extreme conditions in obstetric practice: handbook. St Petersburg :SpetsLit 2016:397.