

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 4

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 504-54-55; эл. почта: info@jgibis-1.ru.



Особенности течения беременности у пациенток с тромбофилией и аномалиями расположения плаценты

В.Б. Зубенко^{1,2}, А.И. Ловкова²

¹ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр»; Россия, 355041 Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Владислав Борисович Зубенко, e-mail: zubenko_md@mail.ru

Резюме

Цель: выявить наличие генетической и приобретенной тромбофилии, а также особенности течения беременности у женщин с аномалиями расположения плаценты.

Материалы и методы. В рамках проспективного контролируемого когортного нерандомизированного интервенционного исследования проанализировано течение беременности у 135 женщин с аномалиями расположения плаценты: в группу I вошли 42 пациентки с аномалиями расположения плаценты в анамнезе; в группу II включена 61 женщина с предлежанием плаценты, выявленным во время настоящей беременности; группу III составили 32 женщины, у которых предлежание плаценты было выявлено как в текущую беременность, так и в анамнезе. Группа контроля состояла из 120 беременных с нормальным расположением плаценты без отягощенного акушерского анамнеза. Всем пациенткам была проведена клиническая оценка течения беременности: диагностика задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода и оценка биофизического профиля плода; выполнены тесты на выявление генетической и приобретенной тромбофилии – определение циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) методом иммуноферментного анализа, исследование генетических форм тромбофилии методом полимеразной цепной реакции – мутации в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), мутации протромбина в гене G20210A, мутации фактора V Leiden, оценка наличия полиморфизма генов фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1).

Результаты. Генетическая тромбофилия была обнаружена у 101 (74,81 %) беременной с аномалиями расположения плаценты: у 31 (73,8 %) в группе I, у 44 (72,1 %) в группе II и у 26 (81,3 %) в группе III. Из 120 женщин контрольной группы генетические формы тромбофилии были выявлены у 29 (24,2 %). Максимальный процент мультигенных форм тромбофилии был зарегистрирован у пациенток группы III – 14 (43,8 %), в группе I таких пациенток было 16 (38,1 %) и в группе II – 23 (37,7 %). В контрольной группе мультигенная тромбофилия была определена у 16 (13,3 %) женщин. Сочетанная форма тромбофилии (одновременное обнаружение циркуляции АФА и генетической тромбофилии) диагностирована у 30 (22,22 %) пациенток с аномалиями расположения плаценты: у 8 (19,0 %) в группе I, у 13 (21,3 %) в группе II и у 9 (28,1 %) в группе III; в контрольной группе сочетанная форма тромбофилии была обнаружена только в 8 (6,7 %) случаях. Пациентки с признаками ЗВУР были выявлены во всех группах беременных: 4 (9,52 %) в группе I, 6 (9,84 %) в группе II, 6 (18,75 %) в группе III и 6 (6,67 %) женщин в контрольной группе.

Заключение. Ведение беременности у пациенток с тромбофилией и аномалиями расположения плаценты должно включать адекватную оценку состояния плода (биофизического профиля) и в отдельных случаях проведение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Тем не менее недостаточное количество наблюдений требует дальнейших исследований связи между тромбофилией, предлежанием плаценты и риском развития акушерских осложнений, в частности ЗВУР.

Ключевые слова: предлежание плаценты, тромбофилия, осложнения беременности, задержка внутриутробного развития плода, ЗВУР

Для цитирования: Зубенко В.Б., Ловкова А.И. Особенности течения беременности у пациенток с тромбофилией и аномалиями расположения плаценты. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):411–419. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.421>.

Features of pregnancy course in patients with thrombophilia and abnormal placenta location

Vladislav B. Zubenko^{1,2}, Anna I. Lovkova²

¹Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44 Lomonosov Str., Stavropol 355041, Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Vladislav B. Zubenko, e-mail: zubenko_md@mail.ru

Abstract

Aim: to identify inherited and acquired thrombophilia as well as features of pregnancy course in women with abnormal placenta location.

Materials and Methods. Within the framework of a prospective controlled cohort non-randomized interventional study there was analyzed pregnancy course in 135 women with abnormal placenta location: group I – 42 patients with abnormal placenta location in history; group II – 61 women with placenta previa detected during ongoing pregnancy; group III – 32 patients with placenta previa detected both in ongoing and previous pregnancy. The control group consisted of 120 pregnant women with normal placenta location without a previous complicated obstetric history. All patients underwent clinical examination of pregnancy course assessing fetus intrauterine growth retardation (IUGR) and fetal biophysical profile; inherited and acquired thrombophilia were identified – analyzing circulating antiphospholipid antibodies (APAs) by ELISA, inherited thrombophilia by polymerase chain reaction to identify mutations in genes encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), G20210A mutations in prothrombin gene, V Leiden mutation, polymorphism in fibrinogen and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) genes.

Results. Inherited thrombophilia was detected in 101 (74.81 %) pregnant woman with abnormal placenta location: group I – in 31 (73.8 %) patients, group II and group III – in 44 (72.1 %) and 26 (81.3 %) patients, respectively. Inherited forms of thrombophilia were identified in 29 (24.2 %) women from control group. Multigenic forms of thrombophilia peaked in group III (14/43.8 %), followed by group I (16/38.1 %) and group II (23/37.7 %). In the control group, multigenic thrombophilia was registered in 16 (13.3 %) women. Selective inherited thrombophilia and APAs circulation were determined in 30 (22.22 %) women with abnormal placenta location: group I – in 8 (19.0 %) patients, group II – in 13 (21.3 %), and group III – in 9 (28.1 %) cases. In the control group, there were only 8 (6.7 %) such patients. Patients with IUGR signs were identified in all study groups: 4 (9.52 %) in group I, 6 (9.84 %) in group II, 6 (18.75 %) in group III as well as in control group in 6 (6.67 %) women.

Conclusion. Pregnancy management in patients with thrombophilia and placental abnormalities should be accompanied by an proper fetal assessment (biophysical profile) and, in some cases, anticoagulant or antiplatelet therapy. However, insufficient number of cases requires to conduct further investigations to assess a relation between thrombophilia, placenta previa and a risk of obstetric complications particularly IUGR.

Keywords: placenta previa, thrombophilia, pregnancy complications, intrauterine growth retardation, IUGR

For citation: Zubenko V.B., Lovkova A.I. Features of pregnancy course in patients with thrombophilia and abnormal placenta location. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):411–419. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.421>.

Введение / Introduction

Предлежание плаценты – осложнение беременности, при котором плацента частично или полностью перекрывает внутренний зев матки, тем самым препятствуя родам через естественные родовые пути [1]. Частота этого состояния составляет 2 % на 20-й неделе беременности; однако в результате процесса миграции плаценты, известного как трофотропизм, снижается примерно до 4–6 случаев на 1000 родов между 34-й и 39-й неделями гестации [2]. Риск рецидива при последующих беременностях у этих женщин составляет 4,8 % [3]. Более часто диагностируется частичное предлежание плаценты, реже – полное предлежание (25–40 %). Однако в ряде исследований были показаны иные данные: полное предлежание

плаценты было обнаружено в 60 % случаев [4]. Из-за повышенного риска материнской заболеваемости и смертности предлежание плаценты остается большой проблемой в клинической практике. Достоверно установленные последствия такого типа прикрепления плаценты включают возможность тяжелого антенатального кровотечения и преждевременных родов, а также необходимость кесарева сечения [5, 6].

Основным механизмом кровотечения при предлежании плаценты является ее частичная отслойка от стенки матки. Во II и III триместрах происходит формирование нижнего маточного сегмента, подверженного растяжению; однако ткань плаценты не может растягиваться, вследствие чего происходит утрата связи со стенкой матки. В конце III триместра беременности усиливается также и сократительная

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Риск рецидива аномалий расположения плаценты при последующих беременностях составляет 4,8 %.
- ▶ Аномалии расположения плаценты связаны с повышением риска неблагоприятных исходов беременности, однако влияние предлежания плаценты на риск задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода остается предметом споров.
- ▶ Наличие у беременной генетической или приобретенной формы тромбофилии является доказанным фактором риска осложнений беременности, таких как ЗВУР, респираторный дистресс-синдром новорожденных, внутриутробная гибель плода.

Что нового дает статья?

- ▶ Генетическая и приобретенная тромбофилия, а также сочетанные формы достоверно чаще встречаются у женщин с аномалиями расположения плаценты.
- ▶ У беременных с осложненным анамнезом по предлежанию плаценты, у которых и во время текущей беременности также были выявлены аномалии расположения плаценты, установлена достоверно большая частота как мутации генов фактора V Leiden, MTHFR и протромбина, так и сочетанных с антифосфолипидными антителами (АФА) форм тромбофилии.
- ▶ Признаки ЗВУР плода были выявлены во всех группах исследования, причем значимо чаще у пациенток с аномалией расположения плаценты в анамнезе и во время настоящей беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Ведение беременности у пациенток с аномалиями расположения плаценты должно включать адекватную оценку состояния плода (биофизического профиля) и выявления генетической и приобретенной тромбофилии.
- ▶ Требуются дальнейшие исследования связи между тромбофилией, предлежанием плаценты и риском развития акушерских осложнений, в частности, ЗВУР плода.
- ▶ Можно ожидать постоянный рост числа случаев аномального расположения плаценты в связи с ростом числа оперативных родов, широким применением вспомогательных репродуктивных технологий и более поздним возрастом деторождения.

активность миометрия, и появляются прелиминарные схватки, которые дополнительно увеличивают риск кровотечения вследствие дополнительного отслоения предлежащей плаценты от стенки матки [7].

В результате частичного отслоения ткани плаценты от стенки матки происходит снижение площади плацентарного ложа, что ведет к повышению риска возникновения осложнений беременности и неблагоприятных неонатальных исходов, таких как развитие анемии новорожденных, повышение процента преждевременных родов и, как следствие, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, увеличивается частота и продолжительность лечения новорожденных в условиях отделения интенсивной терапии, повышается риск перинатальной смерти [8]. Учитывая патофизиологический механизм уменьшения поверхности плаценты и неадекватного кровообращения,

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ A risk of recurrent abnormal placenta location in subsequent pregnancies comprises 4.8 %.
- ▶ Anomalies in placenta location are related to higher risk of adverse pregnancy outcomes, but an effect of placenta previa on a risk of intrauterine growth retardation (IUGR) remains debated.
- ▶ The presence of inherited or acquired form of thrombophilia in pregnant women is verified risk factor for pregnancy complications such as IUGR, neonatal respiratory distress syndrome, intrauterine fetal death.

What are the new findings?

- ▶ Inherited and acquired thrombophilia as well as its combined forms are significantly more common in women with abnormal placenta location.
- ▶ In pregnant women with former placenta previa having abnormal placenta location also detected during ongoing pregnancy were found to have significantly higher frequency of mutations in the genes encoding factor V Leiden, MTHFR and prothrombin being additionally combined with antiphospholipid antibodies (APAs) circulation.
- ▶ Signs of fetal IUGR were detected in all study groups but significantly more often found in patients with former abnormal placenta location and during ongoing pregnancy.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Pregnancy management in patients with abnormal placenta location should include proper assessment of fetal status (biophysical profile) as well as inherited and acquired thrombophilia.
- ▶ Further research is required to analyze a relationship between thrombophilia, placenta previa and a risk of obstetric complications particularly fetal IUGR.
- ▶ A steadily increased incidence of abnormal placenta location may be expected due to a rise in rate of surgical deliveries, widespread use of assisted reproductive technologies and the later child bearing age.

предлежание плаценты может объяснить повышенный риск неблагоприятных исходов; повышается ли при этом риск задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода остается предметом споров. В своём исследовании Е. Sheiner с соавт. обнаружили связь предлежания плаценты с преждевременными родами и отслойкой плаценты, но не обнаружили связи предлежания и ЗВУР [9]. Напротив, Т. Rosenberg с соавт. установили связь между предлежанием плаценты и ЗВУР, но не обнаружили такой связи с отслойкой плаценты [5]. А.О. Yeniel с соавт., в свою очередь, исследовали только неонатальные исходы и не выявили связи между предлежанием плаценты и ЗВУР [10].

Цель: выявить наличие генетической и приобретенной тромбофилии, а также особенности течения беременности у женщин с аномалиями расположения плаценты.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное контролируемое когортное нерандомизированное интервенционное исследование. На базе ГБУЗ СК СККПЦ с 2018 по 2022 гг. обследовано 255 беременных в возрасте от 18 до 42 ($31,3 \pm 6,8$) лет на наличие тромбофилии, а именно, генетической и приобретенной форм, а также проанализированы особенности течения беременности.

Группы сравнения / Comparison groups

Проанализировано течение беременности у 135 женщин с аномалиями расположения плаценты. Все обследованные были разделены на 3 группы: группа I – 42 пациентки, у которых предлежание плаценты было в анамнезе; группа II – 61 беременная с выявленной аномалией локализации плаценты в течение текущей беременности; группа III – 32 женщины с предлежанием плаценты, выявленным как во время настоящей беременности, так и во время предыдущих беременностей.

Группу контроля составили 120 беременных, у которых было подтверждено нормальное расположение плаценты, и не было отягощенного акушерского анамнеза.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в группы с аномалиями расположения плаценты: возраст свыше 18 лет; аномалии расположения плаценты в анамнезе и в текущую беременность; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст свыше 18 лет; нормальное расположение плаценты; неотягощенный акушерский анамнез; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; наличие сопутствующей патологии – общесоматические заболевания в стадии обострения; психические расстройства и выраженные когнитивные нарушения, влияющие на комплаентность; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Всем участницам исследования была проведена клиническая оценка течения беременности, в частности, диагностика ЗВУР и оценка биофизического профиля плода с помощью ультразвукового сканера GE Voluson E8 (GE HealthCare, США); выполнены тесты на выявление генетической и приобретенной тромбофилии – определение циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Anthos

(Biochrom, Великобритания); проведено исследование генетических форм тромбофилии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США); мутации в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (англ. methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR), мутации протромбина в гене G20210A, мутации фактора V Leiden, оценка наличия полиморфизма генов фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями и сопоставимыми нормами этики. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие, подтверждающее их желание участвовать в исследовании и разрешающее осуществление отбора биоматериала для анализа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 01-18 от 17.01.2018.

Статистический анализ / Statistical analysis

Базы данных сформированы посредством редактора электронных таблиц «Excel», входящего в пакет приложений «Microsoft Office 2013» (Microsoft, США). Результаты были обработаны в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вычисляли абсолютные и относительные частоты (% от общего числа наблюдений), проводили расчет средней арифметической и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки значимости различий применяли t-критерий Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных беременных / Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women examined

Возраст всех обследованных беременных, включая контрольную группу, колебался от 18 до 42 лет, составляя в среднем $31,3 \pm 6,8$ лет. Средний возраст пациенток группы I составил $33,4 \pm 6,34$ (18–42) года, в группе II – $32,7 \pm 6,9$ (19–42) года, в группе III – $33,8 \pm 5,55$ (22–42 года), что было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем возраст беременных контрольной группы – $29,2 \pm 6,63$ (18–42) лет. Такие различия были обусловлены тем, что критерием включения пациенток в контрольную группу было отсутствие отягощенного акушерского анамнеза, и набор в группу осуществлялся методом сплошной выборки до достижения необходимого количества, в то время как в группах сравнения у всех пациенток были диагностированы аномалии расположения плаценты во время настоящей беременности и/или в анамнезе. Выяв-

ленные возрастные различия еще раз указывают на то, что возраст может быть дополнительным фактором риска предлежания плаценты.

На момент обследования в браке состояли 105 (77,78 %) беременных групп исследования и 98 (81,67 %) женщин контрольной группы.

Экстагенитальная патология была выявлена у 110 (81,48 %) пациенток групп сравнения и только у 45 (37,50 %) женщин контрольной группы. Наиболее часто встречались заболевания органов дыхания – у 27 (20,0 %) и 12 (10,0 %), мочевыделительной системы – у 31 (22,96 %) и 10 (8,33 %), сердечно-сосудистой системы – у 23 (17,04 %) и 4 (3,33 %) соответственно, у пациенток групп сравнения и беременных контрольной группы.

Возраст появления менархе у пациенток групп исследования отличался от женщин контрольной группы и составил $14,6 \pm 0,3$ и $13,2 \pm 0,5$ лет соответственно. Все женщины контрольной группы имели в анамнезе нормальный менструальный цикл продолжительностью 24–30 дней. У 63 (46,67 %) пациенток с аномалиями расположения плаценты имелись нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи, дисменореи и нерегулярного характера менструации. Гинекологические заболевания были выявлены у 104 (77,04 %) пациенток групп сравнения и у 25 (20,83 %) женщин контрольной группы. Наиболее часто встречалась патология шейки матки – у 37 (27,41 %) и 9 (7,50 %), хронический сальпингоофорит – у 29 (21,48 %) и 7 (5,83 %), эндометрит – у 16 (11,85 %) и 4 (3,33 %) соответственно, у пациенток групп сравнения и беременных контрольной группы.

Лабораторные данные / Laboratory data

Генетическая тромбофилия была обнаружена у 101 (74,81 %) беременной с аномалиями расположения плаценты: у 31 (73,8 %) в группе I, у 44 (72,1 %) в группе II и у 26 (81,3 %) в группе III. Из 120 женщин контрольной группы генетические формы тромбофилии были диагностированы у 29 (24,2 %). Максимальный процент мультигенных форм тромбофилии был зарегистрирован у пациенток группы III – 14 (43,8 %), в группе I таких пациенток было 16 (38,1 %) и в группе II – 23 (37,7 %). В контрольной группе мультигенная тромбофилия была выявлена у 16 (13,3 %) женщин.

Сочетание генетической тромбофилии и циркуляции АФА определено у 30 (22,22 %) пациенток с аномалиями расположения плаценты (табл. 1): у 8 (19,0 %) в группе I, у 13 (21,3 %) в группе II и у 9 (28,1 %) в группе III; в контрольной группе таких женщин было только 8 (6,7 %).

Диагностика задержки внутриутробного развития плода / Diagnostics of intrauterine growth retardation

В нашем исследовании признаки ЗВУР были выявлены во всех группах: у 4 (9,52 %) женщин в груп-

пе I, у 6 (9,84 %) в группе II, у 6 (18,75 %) в группе III и у 6 (6,67 %) в контрольной группе (табл. 2), причем значимо чаще ($p < 0,05$) ЗВУР была выявлена у пациенток группы III, у которых предлежание плаценты было зарегистрировано повторно во время настоящей беременности.

Обсуждение / Discussion

Наиболее часто предлежание плаценты диагностируют на рутинном ультразвуковом скрининге на 16–20-й неделе гестации [5, 8]. Диагностика требует выявления эхогенной однородной ткани плаценты над внутренним зевом шейки матки. При проведении ультразвукового исследования у 1–6 % беременных обнаруживаются сонографические признаки предлежания плаценты [7]. Если предлежание плаценты сохраняется и далее, то риск дальнейшего ухудшения состояния матери и плода увеличивается.

К первичным факторам риска развития предлежания плаценты относят аномалии расположения плаценты в анамнезе, кесарево сечение в анамнезе, многоплодную беременность, курение, использование методов лечения бесплодия и увеличение возраста матери [5]. Также проводятся исследования, направленные на поиск других возможных факторов риска предлежания плаценты, к которым в том числе относятся врожденные и приобретенные тромбофилии [11–13].

Вопросы изучения влияния генетической и приобретенной тромбофилии как фактора риска аномалии расположения плаценты до сих пор являются предметом изучения. Данные ограниченного числа работ позволяют предположить влияние тромбофилии на нарушение процесса имплантации плодного яйца, что может быть обусловлено нарушением функций системы гемостаза. В частности, высказываются предположения относительно возможной связи мутаций, вызывающих дефицит протеинов C и S, антитромбина III, мутации фактора V Leiden, полиморфизма генов протромбина и PAI-1 [12, 14]. Влияние циркулирующих АФА реализуется и через угнетение фибринолитического звена системы гемостаза, что может дополнительно нарушать процесс миграции и инвазии трофобласта, и, как результат, приводить к нарушению плацентации [15], что и было продемонстрировано в рамках нашего исследования. Нормальное течение процесса имплантации определяет благоприятное развитие беременности, так как именно от инвазии трофобласта и последующего изменения спиральных артерий зависит адекватное формирование плаценты. Среди причин аномального расположения плаценты чаще всего выделяют нарушение процесса децидуальной трансформации и васкуляризации и либо как следствие этого, либо более поздние изменения циркуляции в системе мать-плацента-плод

Таблица 1. Частота генетической и приобретенной тромбофилии в группах обследованных беременных.**Table 1.** Frequency of inherited and acquired thrombophilia in the groups of pregnant women examined.

Параметр Parameter		Группа I Group I n = 42 n (%)	Группа II Group II n = 61 n (%)	Группа III Group III n = 32 n (%)	Контрольная группа Control group n = 120 n (%)
Мутация MTHFR MTHFR mutation	Гомозиготная Homozygous	3 (7,1)	4 (6,6)	3 (9,4)	2 (1,7)
	Гетерозиготная Heterozygous	5 (11,9)	8 (13,1)	6 (18,8)	7 (5,8)
Мутация протромбина Prothrombin mutation	Гомозиготная Homozygous	2 (4,8)	3 (4,9)	1 (3,1)	1 (0,8)
	Гетерозиготная Heterozygous	6 (14,3)	9 (14,8)	7 (21,9)	5 (4,2)
Мутация фактора V Leiden Factor V Leiden mutation	Гомозиготная Homozygous	1 (2,4)	2 (3,3)	2 (6,3)	–
	Гетерозиготная Heterozygous	6 (14,3)	8 (13,1)	5 (15,6)	6 (5,0)
Полиморфизм гена PAI-1 PAI-1 gene polymorphism	Гомозиготная Homozygous	2 (4,8)	3 (4,9)	2 (6,3)	2 (1,7)
	Гетерозиготная Heterozygous	7 (16,7)	8 (13,1)	6 (18,8)	10 (8,3)
Полиморфизм гена фибриногена Fibrinogen gene polymorphism	Гомозиготная Homozygous	1 (2,4)	2 (3,3)	1 (3,1)	1 (0,8)
	Гетерозиготная Heterozygous	6 (14,3)	7 (11,5)	5 (15,6)	8 (6,7)
Антифосфолипидный синдром (АФС) Antiphospholipid syndrome (APS)		12 (28,6)	19 (31,1)	12 (37,5)	14 (11,7)
Генетическая тромбофилия (всего) Genetic thrombophilia (total)		31 (73,8)	44 (72,1)	26 (81,3)	29 (24,2)
Мультигенная тромбофилия Multigenic thrombophilia		16 (38,1)	23 (37,7)	14 (43,8)	16 (13,3)
Сочетанная с АФС тромбофилия APS-associated thrombophilia		8 (19,0)	13 (21,3)	9 (28,1)	8 (6,7)

Примечание: MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Note: MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1.

Таблица 2. Частота выявления задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода в группах обследованных.**Table 2.** Frequency of intrauterine growth retardation (IUGR) in the examined groups.

Параметр Parameter	Группа I Group I n = 42 n (%)	Группа II Group II n = 61 n (%)	Группа III Group III n = 31 n (%)	Контрольная группа Control group n = 120 n (%)
ЗВУР I степени IUGR degree I	3 (7,14)#	4 (6,56)#	4 (12,50)*	6 (5,00)
ЗВУР II–III степени IUGR degree II–III	1 (2,38)#	2 (3,28)#	2 (6,25)*	2 (1,67)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой III.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to control group; # $p < 0.05$ – significant differences compared to group III.

гиперкоагуляционного характера, что в свою очередь нарушает кровоснабжение в области плаценты [4].

По результатам нашего исследования выявлено, что у беременных с предлежанием плаценты в анамнезе или во время настоящей беременности (пациентки групп I и II) не было обнаружено достовер-

ных различий в частоте встречаемости врожденной и приобретенной форм тромбофилии, в то время как у женщин с рецидивирующей аномалией локализации плаценты (группа III) определена значимо ($p < 0,05$) большая частота как чисто генетической тромбофилии (мутации генов фактора V Leiden, MTHFR

и протромбина), так и сочетанных с циркуляцией АФА форм. По данным, полученным в ходе исследования, видно четкое различие между частотой встречаемости разных форм тромбофилии у женщин групп исследования по сравнению с беременными контрольной группы.

Однако в другом исследовании, посвященном изучению потенциального влияния тромбофилии на риск возникновения различных осложнений беременности, в частности на аномалии расположения плаценты, были получены иные результаты. Ученые отделения акушерства и гинекологии больницы Фатенебенефрателли (остров Тиберина, Рим) в 2007 г. изучали влияние различных форм тромбофилии на предлежание плаценты [13]. Для данного исследования была отобрана 301 беременная. Впоследствии их поделили на 2 группы: контрольная группа А (176 случаев) и группа В (125 случаев). У пациенток, относящихся к группе В, были выявлены такие акушерские осложнения как тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, гестационная гипертензия, ЗВУР, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и преждевременные роды. У всех обследованных проводилось исследование на выявление генетической тромбофилии, в частности дефицита антитромбина III и протеина S, наличие резистентности фактора V к активированному протеину C, оценка уровня гомоцистеина, исследование на наличие мутаций генов *MTHFR* C677T и *MTHFR* A1298C, фактора V Leiden и протромбина, а также полиморфизма PAI-1 (5G/5G). Из всех обследованных предлежание плаценты обнаружилось у 10 (3,28 %) пациенток. В ходе исследования было выявлено, что такие мутации как дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, *MTHFR* A1298C, PTR G20210A, FV G1691A, PAI-1 (5G/5G) не встречались у женщин с патологиями локализации плаценты. В то же время резистентность фактора V к активированному протеину C была обнаружена у 4 из 10 обследованных пациенток, но проблема заключается в том, что коэффициент корреляции Пирсона (r) оказался равен $-0,041$ (близок к 0), а P -значение (p) – $0,481$ ($p > 0,05$). Это говорит о том, что связь между данной мутацией и предлежанием плаценты также не доказана. Аналогичная ситуация и у женщин с гипергомоцистеинемией – мутация была обнаружена у 2 из 10 пациенток, но $r = -0,060$ ($p = 0,298$), а также у женщин с мутацией типа *MTHFR* C677T (их оказалось 4 из 10), но при этом $r = -0,041$ ($p = 0,477$). Результаты данного исследования указывают на отсутствие связи между перечисленными выше формами тромбофилии и предлежанием плаценты [13].

Сходные с нашими результаты были получены в исследовании V.I. de Barros с соавт. [16]. Они также выявили взаимосвязь между наличием у женщин

тромбофилии и предлежания плаценты, но так как количество обследованных женщин было слишком мало, достоверность этой связи может быть сомнительна. В исследуемую группу было включено всего 20 пациенток, при этом у 11 из них была выявлена тромбофилия: у 7 пациенток был диагностирован антифосфолипидный синдром, у 3 – дефицит протеина S и у 1 – мутация гена протромбина.

Наличие у беременной генетической или приобретенной формы тромбофилии является доказанным фактором риска осложнений беременности, таких как ЗВУР, респираторный дистресс-синдром новорожденных, внутриутробная гибель плода [8]. В результате нарушения функций свертывающей системы крови происходит микроповреждение эндотелия сосудов в системе мать–плацента–плод, которое приводит к гиперкоагуляции и, как следствие, к микро- и макротромбозам сосудов матки и плаценты с последующим нарушением ее кровоснабжения [12].

Не до конца решенным является вопрос взаимосвязи аномалии расположения плаценты с риском развития ЗВУР. В систематическом обзоре и метаанализе J. Balayla с соавт. среди 1593226 одноплодных беременностей, из которых 10575 были с предлежанием плаценты, частота аномалий роста составила 8,7/100 родов при предлежании плаценты против 5,8/100 родов в контрольной группе. Было доказано, что предлежание плаценты увеличивает относительный риск возникновения ЗВУР в среднем на 19 % [17].

В нашем исследовании были получены сходные данные – признаки ЗВУР были зафиксированы во всех группах исследования, причем значимо чаще ($p < 0,05$) ЗВУР была выявлена у пациенток с рецидивирующей аномалией локализации плаценты (группа III) как по сравнению с женщинами контрольной группы, так и с пациентками I и II групп.

Однако следует отметить, что когда в исследовании M. Lira с соавт. было проведено сравнение массы тела и роста новорожденных у 56 женщин с аномалией расположения плаценты и 124 женщин из контрольной группы, выяснилось, что различий между показателями, подтверждающими связь между предлежанием и ЗВУР, нет [18].

Несмотря на противоречивые данные, несколько теорий попытались объяснить возможную этиологию связи между предлежанием плаценты и аномалиями развития плода. Во-первых, поскольку мышечная масса и сократительная работа тела и дна матки больше, чем в нижнем маточном сегменте, кровоснабжение последнего, вероятно, ниже, что, по-видимому, приводит к пониженной перфузии при низком предлежании плаценты [19]. Во-вторых, повторные эпизоды кровотечения из-за предлежания плаценты также могут повлиять на оксигенацию плода и его рост [20, 21]. Дополнительным фактором, влияющим на рождение детей с низкой массой тела при аномалиях

расположения плаценты, может быть более высокая частота преждевременных родов [22].

Заключение / Conclusion

Таким образом, ведение беременности у пациенток с аномалиями расположения плаценты должно включать адекватную оценку состояния плода (биофизического профиля) и выявление генетической и приобретенной тромбофилии. Тем не менее недостаточное

количество наблюдений требует дальнейших исследований связи между тромбофилией, предлежанием плаценты и риском развития акушерских осложнений, в частности, ЗВУР.

Также, учитывая современные тенденции в медицине, можно ожидать постоянный рост числа случаев аномального расположения плаценты в связи с ростом числа оперативных родов, широким применением вспомогательных репродуктивных технологий и более поздним возрастом деторождения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.06.2023. В доработанном виде: 01.08.2023.	Received: 08.06.2023. Revision received: 01.08.2023.
Принята к печати: 02.08.2023. Опубликована онлайн: 04.08.2023.	Accepted: 02.08.2023. Published online: 04.08.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Зубенко В.Б. – концепция и дизайн исследования, систематизация информации, финальное редактирование текста; Ловкова А.И. – поиск публикаций по теме исследования, написание текста.	Zubenko V.B. – concept and design, systematization of information, text editing; Lovkova A.I. – review of publications, text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 01-18 от 17.01.2018.	The study was approved by the Local Ethics Committee at the Sechenov University, Protocol No. 01-18 dated of 17.01.2018.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), для мета-анализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик zubenko_md@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, all of the individual participant data collected during the trial, after deidentification will be available to investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee ("learned intermediary") identified for this purpose, for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to zubenko_md@mail.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G. et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG*. 2019;126(1):e1–e48. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15306>.
- Faiz A.S., Ananth C.V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(3):175–90. <https://doi.org/10.1080/jmf.13.3.175.190>.
- Roberts C.L., Algert C.S., Warrendorf J. et al. Trends and recurrence of placenta praevia: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(5):483–6. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01470.x>.
- Медяникова И.В. Акушерские и перинатальные аспекты аномальной плацентации: Автореф. дис... канд. мед. наук. Пермь, 2007. 23 с.
- Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R. et al. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):47–51. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1598-7>.
- Fan D., Wu S., Liu L. et al. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:40320. <https://doi.org/10.1038/srep40320>.
- Oyelese Y., Smulian J.C. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):927–41. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98>.
- Schneiderman M., Balayla J. A comparative study of neonatal outcomes in placenta previa versus cesarean for other indication at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(11):1121–7. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770465>.
- Sheiner E., Shoham-Vardi I., Hallak M. et al. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(6):414–9. <https://doi.org/10.1080/714052784>.
- Yenieli A.O., Ergenoglu A.M., Itil I.M. et al. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):295–8. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2296-4>.
- Jenabi E., Salimi Z., Bashirian S. et al. The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review. *Placenta*. 2022;117:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.009>.
- Зубенко В.Б. К вопросу о влиянии тромбофилии на патологию локализации плаценты. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(1):17–22. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.1.017-022>.
- Giovanni L., Antonio A.P., Danilo C. et al. Thrombophilias and pregnancy complications: a case-control study. *Int J Biomed Sci*. 2007;3(3):168–75.

14. Assou S., Boumela I., Haouzi D. et al. Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):272–90. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq036>.
15. Gogia N., Machin G.A. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008;11(6):424–9. <https://doi.org/10.1007/s10007-008-0345-1>.
16. de Barros V.I., Igai A.M., de Paula Andres M. et al. Pregnancy outcome and thrombophilia of women with recurrent fetal death. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):50–5. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0100-72032014000200002>.
17. Balayla J., Desilets J., Shrem G. Placenta previa and the risk of intrauterine growth restriction (IUGR): a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2019;47(6):577–84. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0116>.
18. Lipa M., Golawski K., Kosiński P. et al. Placenta praevia – does it really affect intrauterine fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(20):3898–902. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1843152>.
19. Varma T.R. Fetal growth and placental function in patients with placenta praevia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1973;80(4):311–5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1973.tb11197.x>.
20. Ananth C.V., Smulian J.C., Vintzileos A.M. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1299–304. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.76>.
21. Grantz K.L., Kim S., Grobman W.A. et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):285.e1–285.e36. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.016>.
22. Ananth C.V., Demissie K., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):299–306. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01413-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01413-2).

References:

1. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G. et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG*. 2019;126(1):e1–e48. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15306>.
2. Faiz A.S., Ananth C.V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(3):175–90. <https://doi.org/10.1080/jmf.13.3.175.190>.
3. Roberts C.L., Algert C.S., Warrendorf J. et al. Trends and recurrence of placenta praevia: a population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(5):483–6. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01470.x>.
4. Medyanikova I.V. Obstetric and perinatal aspects of abnormal placentation. [Akusherskie i perinatal'nye aspekty anomal'noj placentacii: Avtoref. dis... kand. med. nauk]. *Perm'*, 2007. 23 p. (In Russ.).
5. Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R. et al. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):47–51. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1598-7>.
6. Fan D., Wu S., Liu L. et al. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:40320. <https://doi.org/10.1038/srep40320>.
7. Oyelese Y., Smulian J.C. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):927–41. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98>.
8. Schneiderman M., Balayla J. A comparative study of neonatal outcomes in placenta previa versus cesarean for other indication at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(11):1121–7. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770465>.
9. Sheiner E., Shoham-Vardi I., Hallak M. et al. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(6):414–9. <https://doi.org/10.1080/714052784>.
10. Yeniel A.O., Ergenoglu A.M., Itil I.M. et al. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):295–8. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2296-4>.
11. Jenabi E., Salimi Z., Bashirian S. et al. The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review. *Placenta*. 2022;117:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.009>.
12. Zubenko V.B. Thrombophilia and location of placenta. [K voprosu o vliyaniy trombofilii na patologiyu lokalizacii placenty]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1):17–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.1.017-022>.
13. Giovanni L., Antonio A.P., Danilo C. et al. Thrombophilias and pregnancy complications: a case-control study. *Int J Biomed Sci*. 2007;3(3):168–75.
14. Assou S., Boumela I., Haouzi D. et al. Dynamic changes in gene expression during human early embryo development: from fundamental aspects to clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):272–90. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq036>.
15. Gogia N., Machin G.A. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008;11(6):424–9. <https://doi.org/10.1007/s10007-008-0345-1>.
16. de Barros V.I., Igai A.M., de Paula Andres M. et al. Pregnancy outcome and thrombophilia of women with recurrent fetal death. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):50–5. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0100-72032014000200002>.
17. Balayla J., Desilets J., Shrem G. Placenta previa and the risk of intrauterine growth restriction (IUGR): a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2019;47(6):577–84. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0116>.
18. Lipa M., Golawski K., Kosiński P. et al. Placenta praevia – does it really affect intrauterine fetal growth? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(20):3898–902. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1843152>.
19. Varma T.R. Fetal growth and placental function in patients with placenta praevia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1973;80(4):311–5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1973.tb11197.x>.
20. Ananth C.V., Smulian J.C., Vintzileos A.M. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1299–304. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.76>.
21. Grantz K.L., Kim S., Grobman W.A. et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):285.e1–285.e36. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.016>.
22. Ananth C.V., Demissie K., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):299–306. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01413-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01413-2).

Сведения об авторах:

Зубенко Владислав Борисович – зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», Ставрополь, Россия; соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: zubenko_md@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2044-2490>.

Ловкова Анна Ивановна – студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9215-3750>.

About the authors:

Vladislav B. Zubenko – MD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, Stavropol, Russia; Degree Seeking Applicant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: zubenko_md@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2044-2490>.

Anna I. Lovkova – Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9215-3750>.