

**ԵՐԵՎԱՆԻ Մ.ՅԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎ. ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

ՇԱՐԲԱՏՅԱՆ ԱՂԱՍԻ ԱՇՈՏԻ

**ԳԵՆԱՅԻՆ ՊՈԼԻՍՈՐՏԻՉՄԸ ՊՏՂԻ ԿՈՐԱՏԻ ՀԱՄԱԿՏԱՆԻՇԻ
ԴԵՊՔՈՒՄ Լ ԲՈՒԺՄԱՆ ՕՊՏԻՄԱԼ ԱՑՈՒՄԸ**

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒ ԹՅՈՒՆ

Բժշկական գիտություններին կապված թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման

ԺԴ.00.01.<<Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա>>

մասնագիտությամբ

Գիտական ղեկավար՝

բ.գ.դ., պրոֆ Աբրահամյան Ռ.Ա.

Երևան-2016

Բովանդակություն

Պայմանական կրճատումների ցանկ -----
-----3

Թեմայի արդիականությունը-----
-----5

Գլուխ 1. Ժառանգական թրոմբոֆիլիաներ (գրականության տեսությունը)
1.1 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաները և հղիության ընթացքում թրոմբոտիկ բարդությունների ռիսկը-----
-----14

1.2 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաները և պտղի կորստի համախտանիշը-----
-----24

1.3 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների դեպքում հակաթրոմբոտիկ բուժման հայեցակետերը-----
-----32

Գլուխ 2: Յետագոտության նյութը և մեթոդները-----
-----35

Գլուխ 3: Սեփական հետագոտության տվյալները և քննարկումը
3.1 Յետագոտված կանանց կլինիկականամենեստիկ բնութագիրը-----
-----46

3.2 . Իզոլացված MTHFR C677T գենի մոլտացիակրող կանանց անամնեզի, հղիության, հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունների ուսումնասիրություն և բուժման օպտիմալացում-----
-----62

3.3 Իզոլացված PAI-1 5G/4G գենի մոլտացիակրող կանանց անամնեզի, հղիության, հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունների ուսումնասիրություն և բուժման օպտիմալացում-----
-----78

3.4 Իզոլացված F5 G1691A գենի մոլտացիակրող կանանց անամնեզի, հղիության, հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունների ուսումնասիրություն և բուժման օպտիմալացում-----
-----97

3.5 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների գուգակցում ունեցող կանանց կլինիկականամենեստիկ և վերարտադրողական բնութագիրը, հղիության

և հետժննդյան շրջանի ընթացքի առանձնահատկությունները-----
-----111

Գլուխ 4: Սեփական հետազոտություն արդյունքների
վերլուծություն-----121

Եզրակացություններ-----
----125

Գործնական առաջարկություններ-----
-----127

Գրականության ցանկ-----
-128

Պայմանական կրճատումների ցանկ

ԱԳՅ-Ադրենոգենիտալ համախտանիշ

ԱՄԲ-Արտամարմնային բեղմնավորում

ԹԺ-Թրոմբոցիտային ժամանակ

ԺԾ-Ժամկետային ծննդաբերություն

ԽԳ-Խորիոնային գոնադոտրոպին

ԿՅ-Կեսարյան հատում

ՅԻԹ-Յեպարինով ինդուկցված թրոմբոցիտոպենիա

ՅՖՅ-Յակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ

ՁՊՅ-Ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ

ՄԱԹԺ-Մասնակի ակտիվացված թրոմբոպլաստինային ժամանակ

ՄՁԻ-Մարմնի զանգվածի ինդեքս

ՄՆՑ-Միջազգանիս նորմավորված ցուցանիշ

ՆՏՄ համախտանիշ-Ներանոթային տարածուն մակարդման
համախտանիշ

ՆՏՊՎՄԾ-Նորմալ տեղակայված պլացենտայի վաղաժամ մասնակի
շերտազատում

ՈԻԶՅ-Ուլտրաձայնային հետազոտություն

ՊԿՅ-Պողիկորուտի համախտանիշ

ՑՄՅ-Ցածրամոլեկուլյար հեպարին

APC-R- Ակտիվ C սպիտակուլցի նկատմամբ

ռեզիստենտակնություն

ATIII-Անտիթրոմբին III

GP-ԳԼ ի կոպրոտեին

HELLP-համախտանիշ -Յեմոլիզ, Լյարդի ֆեոմենտների
ակտիվումը անբարձրացում, թրոմբոցիտոպենիա

MTHFR-Մեթիլենտրահիդրոֆոլատառեդուկտազ

PAI-ՊԼ ազմիսոգենի հյուսվածքային ինհիբիտոր

PC- Սպիտակուց C

PF-Թրոմբոցիտար գործոն

PG- Պրոստոգլանդին

PS- Սպիտակուց S

TAFI- Թրոմբինով ակտիվացող ֆիբրինոլիզի արգելակիչ

t-PA-ՊԼ ազմիսոգենի հյուսվածքային ակտիվատոր

TP-Յյուսվածքային գործոն

u-PA-ՊԼ ազմիսոգենի ուրոկինազային տիպի ակտիվատոր

ՆԵՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հղիության կրել ավախող հանդիսանում է մանկաբարձության արդի խնդիրներից իր սոցիալական կարևոր նշանակությամբ: Համաձայն գրականության տվյալների մանկաբարձական այս ավախության հանդիպման հաճախականությունը տատանվում է 16-20% սահմաններում [10]: Բազմաթիվ հետազոտություններ հաստատում են, որ հղիության կրել ավախի պատճառները հետերոգեն են: Բժշկագիտության զարգացման շնորհիվ կրել ավախի շատ հայեցակետեր լուսաբանված են, բայց դեռ պահանջում են հետագա հետազոտություններ: Վերը նշվածը առաջին հերթին վերաբերում է վերարտադրողական կորուստների իմունաբանական պատճառներին, տարբեր հորմոնների նկատմամբ աուտոհակամարմինների առաջացմանը, ինֆեկցիոն գործոններին, ձեռքբերովի թրոմբոֆիլիկ վիճակներին (ՅՅՀ), որոնք ներգործում են հղիության և հետագայում հղիության ընթացքի վրա և պատճառ են դառնում բազմաթիվ բարդությունների (պլացենտար անբավարարություն, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում և այլն): Ոչ բավարար են ուսումնասիրած նաև ժառանգական թրոմբոֆիլիաների դերը պտղի կրել ավախի դեպքում: Կատարված բազմաթիվ հետազոտությունները և կուտակված կլինիկական տվյալները հնարավորություն են տալիս ժառանգական թրոմբոֆիլիաներն առանձնացնել, որպես պտղի կորստի համախտանիշ առաջացնող պատճառների առանձին խումբ: Համաձայն A.Д. Макария и соавт. (2003) ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հաճախականությունը պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում հասնում է մինչև 30%: Ընդհանրացված գրականության տվյալների համաձայն ժառանգական թրոմբոֆիլիաները զգալի բացասական ազդեցություն են ունենում հղիության ընթացքի վրա [94, 95]: Այնուամենայնիվ առավել տարածված թրոմբոֆիլիկ վիճակների (MTHFR C677T, FV Leiden, FII G20210A, PAI-1 պրոմոթորֆիզմ) դերը հղիության բարդությունների առաջացման գործում, ձեռքբերովի թրոմբոֆիլիաների հետ գուցակցված հանդիպման

հաճախակի անուշոթյունները, հղիության ընդհատման ժամկետները, բուժիչ և կանխարգելիչ միջոցառումների իրականացման հնարավորությունները հղիության նախապատրաստման և հղիության ընթացքում, պահանջում են հետազոտություններ: Հաշվի առնելով բազմապատճառային գործոնների դերը և պաթոգենետիկ մեխանիզմների ընդհանրությունները կրելախախտի դեպքում, վերջին տարիներին բժշկական պրակտիկայում կիրառվում է ավելի լայն հասկացություն՝ «պտղի կորստի համախտանիշ» եզրույթը, որը ներառում է՝

- Մեկ և ավելի ինքնաբեր վիժումներ 10 շաբաթական և ավել գեստացիայի շրջանում ներառյալ նաև չզարգացող հղիությունները
- Մեռել աճությունները
- Նորածնային մահը, որպես վաղաժամ ծննդաբերության բարդություն ծանր գեստոզի և պլացենտար անբավարարության հետևանքով
- Երեք և ավելի ինքնաբեր վիժումներ նախամեթրիոնալ և վաղ էմբրիոնալ ժամկետներում, երբ բացառվում են անատոմիական, գենետիկական և հորմոնալ պատճառները [10]:

Ֆիզիոլոգիական հղիությունները վաղ ժամկետներից սկսած ինքնին հանդիսանում է թրոմբոֆիլիկ վիճակ, որի հետևանքով 5-6 անգամ բարձրանում է երակային թրոմբոզների առաջացման ռիսկը: Հնարավոր են համարվում հղիության ընթացքում տեղի ունեցող այնպիսի ֆիզիոլոգիական փոփոխություններ ինչպիսիք են՝ հղի արգանդի կողմից ստորին սիներակի և կոնքային երակների սեղմումը, շրջանառող արյան ծավալի մեծացումը, երակային փականների անբավարարությունները: Նախատրամադրող գործոններ կարող են հանդիսանալ հորմոնալ փոփոխությունների հետևանքով առաջացող ստազի հակումը, ֆիզիոլոգիական հիպերկոագուլյացիայի վիճակը, ֆիբրինոլիզի ընկճումը, արյան բնական հակակոագուլյանտային համակարգերի ակտիվության և

քանակի իջեցումը, ֆունկցիոնալ ակտիվ թրոմբոցիտների ավելացումը [40]:

Յեմոստազի համակարգի ժառանգական թրոմբոֆիլիկ խանգարումները խորացնում են հղուլթյան ընթացքում առաջացող հիպերկոագուլյացիան և հաճախ ակտիվացնում են ներանոթային թրոմբագոյացման գործընթացները՝ հետագա բարդություններով հղի կնոջ և պտղի համար:

Ազգաբնակչության շրջանում տարածվածության տեսանկյունից առավել մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում հետևյալ գենային պոլիմորֆիզմները՝ MTHFR C677T, FV Leiden, FII G20210A, PAI-1: Նշված մուտացիաները հանդիսանում են գենային պոլիմորֆիզմներ, որը իրենից ներկայացնում է գենի այլ տարբերակի առկայություն (սորմալ և մուտացիայի ենթարկված): Գենային պոլիմորֆիզմը հաճախ վերաբերում է չեզոք մուտացիաներին, որոնք չեն բերում գենի գործառույթների զգալի խանգարումների, ի տարբերություն դասական մուտացիաների, որոնց դեպքում դիտվում է գենի աշխատանքի զգալի խանգարում: Նշված գենային մուտացիաները ընդունված է անվանել պոլիմորֆիզմներ, քանի որ հայտնի է թրոմբոտիկ և թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների բարձր ռիսկի հավանականությունը [70]:

Չնայած որ MTHFR C677T մուտացիան ուսումնասիրվում է 90-ականներից, մինչև օրս կան բազմաթիվ չպարզաբանված հարցեր: Բազմաթիվ գիտական տվյալների ուսումնասիրությունը հայտնաբերում է նշված մուտացիայի և հիպերհոմոցիստեինեմիայի միջև կապի առկայություն: Ըստ որոշ հեղինակների կրելախախտի դեպքում MTHFR C677T մուտացիան հանդիպում է 30-35% հաճախականությամբ և կապված է հիպերհոմոցիստեինեմիայի հետ: Շատ հեղինակներ հիպերհոմոցիստեինեմիան դիտարկում են որպես Էնդոթելի դիսֆունկցիա առաջացնող առանձին գործոն, որն էլ բերում է հղիության բարդությունների առաջացման [27]: Ապացուցված է, որ հոմոցիստեինի մակարդակը օրգանիզմում հակադարձ համեմատական է ֆոլաթթվի մակարդակին և հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ շատ երկրներում իրականացվում է որոշ սննդամթերքների հարստացում ֆոլատներով և պտղի

նյարդային խողովակի զարգացման արատների կանխարգելման համար նշանկվում են ֆոլաթթվի կանխարգելիչ դեղաչափեր, ապա հիպերհոմոցիստեինեմիայի հարցը մոլվում է երկրորդ փուլում [4, 16]:

Առավել մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում FV Leiden և պրոթրոմբինի FII G20210A մուտացիաները: Ապացուցված է, որ FV Leiden մուտացիան 2 անգամ մեծացնում է կրել ախտի ռիսկը և 7 անգամ՝ ուշ վերարտադրողական կորուստների ռիսկը [91]: Պրոթրոմբինի FII G20210A մուտացիան բարձրացնում է թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների ռիսկը բազմակի անգամ:

Վերջին շրջանում մեծ տեղ է հատկացվում 1-ին տիպի փայլազմինոգենի ակտիվատորի ինհիբիտորին (PAI-1): Յարկ է նշել, որ PAI-1 մասնակցությամբ տեղի են ունենում ինվազիայի, իմպլանտացիայի և պլացենտացիայի գործընթացները:

Վերը նշված ժառանգական թրոմբոֆիլիաների կլինիկական արտահայտությունը կայանում է ներանոթային թրոմբագոյացման գործընթացների աստիճանաբար ակտիվացման մեջ: Դրա հետ մեկտեղ ներանոթային թրոմբագոյացումը հղիության վաղ ժամկետներում խչնդոտում է նորմալ իմպլանտացիային և սինցիտիոտրոֆոբլաստի առաջացմանը, ինչը իր հերթին պատճառ է դառնում վիժման, պլացենտար անբավարարության, պրեէկլամպսիայի առաջացման և կրել ախտի առաջացման: Բացի այդ ժառանգական թրոմբոֆիլիաների այս կամ այն գենի մուտացիա կրող հղիների մոտ, որպես կանոն բարձրանում է թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների ռիսկը:

Մինչև այժմ խորապես ուսումնասիրված չէ նշված ժառանգական թրոմբոֆիլիաներից յուրաքանչյուրի ազդեցությունը պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում ժառանգման տեսակից կախված, նրանց ազդեցությունը պտղի կորստի համախտանիշի վրա միմյանց հետ զուգակցման և/կամ ձեռքբերովի թրոմբոֆիլիկ վիճակների հետ զուգակցման դեպքում, բարդությունների առաջացումը հղիության և հետճննդյան շրջանում:

Չե տազոտության նպատակը

Գիտահետազոտական աշխատանքների շրջանակներում նպատակ ենք հետապնդում

- Բացահայտել MTHFR C677T, SERPINE-1 4G/5G, F5 G1691A, G20210A գենային պոլիմորֆիզմների ազդեցությունը և դերը պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում:

- Բացահայտել նշված գենային պոլիմորֆիզմների ազդեցությունը պտղի կորստի համախտանիշի առաջացման հաճախականության և պտղի կորստի ժամկետների վրա, ինչպես նաև հղիության ընթացքում առաջացող բարդությունների վրա:

- Բարձրացնել պտղի կորստի համախտանիշի տարբերակված, ախտածնորեն հիմնավորված կանխարգելման և բուժման արդյունավետությունը նշված գենային պոլիմորֆիզմներով պայմանավորված թրոմբոֆիլիաների դեպքում:

- Նվազեցնել մայրական և պերինատալ հիվանդացությունը, պտղի կորստի համախտանիշի հաճախականությունը, նվազեցնել վերարտադրողական կորուստների քանակը:

Յեռագոտության խնդիրները

Նշված նպատակների իրականացման համար խնդիրներ են հանդիսանում.

- Որոշել MTHFR C677T, SERPINE-1 4G/5G, F5 G1691A, G20210A յուրաքանչյուր գենային պոլիմորֆիզմի և դրանց համակցության հանդիպման հաճախականությունը պտղի կորստի համախտանիշով կանանց շրջանում:

- Ուսումնասիրել պտղի կորստի համախտանիշով և նշված գենային պոլիմորֆիզմներ կրող կանանց գենետիկական, գինեկոլոգիական, վերարտադրողական և սոմատիկ անամնեզը:

- Որոշել վերարտադրողական կորուստների առանձնահատկությունները տարբեր տեսակի պոլիմորֆիզմների դեպքում:

- Մշակել հեմոստազի համակարգի խանգարումների ախտածնորեն հիմնավորված արդյունավետ կանխարգելման և

բուժման հիմնական սկզբունքները նշված գենային
ալլելիզմի ֆիզիոլոգիայի և պայմանավորված պտղի կորստի
համախառնիչի դեպքում:

Ներածական չափանիշներ

Յետազոտությունները մեջ ներառվել են.

- Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հիմնական
ալլելիզմի ֆիզիոլոգիայի կանայք, որոնք անամնեզում
ուներեցել են պտղի կորստի համախառնիչ
- Կանայք, որոնք ուներեցել են հղիության
ֆիզիոլոգիական ընթացք

Գիտական նորոյթը

• Բացահայտված է ժառանգական թրոմբոֆիլիաների
հիմնական ալլելիզմի ֆիզիոլոգիայի հանդիպման
հաճախականությունը պտղի կորստի համախառնիչով կանանց
շրջանում, ինչպես նաև մի քանի ժառանգական
թրոմբոֆիլիաների գույքակցումը միմյանց և ձեռքբերված
թրոմբոֆիլիկ վիճակների՝ հակաֆոսֆոլիպիդային
համախառնիչի (ՅՅՅ) հետ:

• Ուսումնասիրված է ժառանգական թրոմբոֆիլիաների
յուրաքանչյուր տեսակի (MTHFR C677T, FV Leiden, FII G20210A,
PAI-1 ալլելիզմ) դերը կանանց թրոմբոտիկ և
վերարտադրողական անամնեզում՝ կախված գենոտիպից:

• Ուսումնասիրված է յուրաքանչյուր ալլելիզմի
ազդեցությունը հղիության ընթացքում առաջացող տիպիկ
բարդությունների վրա, կախված գենոտիպից, ինչպես նաև մի
քանի ալլելիզմի ֆիզիոլոգիայի միմյանց հետ և/կամ ՅՅՅ հետ
գույքակցման դեպքում:

• Ուսումնասիրված է բնական հակակոագուլյանտային
հիմնական համակարգերի անբավարարության հանդիպման
հաճախականությունը պտղի կորստի համախառնիչով կանանց
շրջանում

- Ուսուցման արժեքը է բնական հակակոագուլյան տայի համակարգերի անբավարարող ան և ժամանակակից թրոմբոֆիլիաների համատեղ ազդեցությունը պտղի կորստի համախտանիշի պարագետեզում:

Գործնական նշանակությունը

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ նպատակահարմար է պտղի կորստի համախտանիշով և հեմոստազի համակարգի խանգարումներով բոլոր կանանց հետազոտել ժամանակակից թրոմբոֆիլիաների հիմնական պլիմորֆիզմների նկատմամբ (MTHFR C677T, SERPINE-1 4G/5G, F5 G1691A, G20210A): Ստացված տվյալների համաձայն MTHFR C677T մուտացիան հանդիսանում է պտղի կորստի համախտանիշի ռիսկի գործոն, ինչպես նաև F5 G1691A, G20210A մուտացիաները, որոնք պահանջում են հակաթրոմբոտիկ բուժման իրականացում և հեմոստազի համակարգի մշտական մոնիտորինգ: Ստացված տվյալների համաձայն բնական հակակոագուլյան տային համակարգերի անբավարարող անը խորացնում է հղիության ընթացքում առաջացող հիպերկոագուլյացիան և կարող է պատճառ դառնալ պտղի կորստի համախտանիշի և թրոմբոտիկ բարդությունների առաջացման: Ուսուցման արժեքը հղիության և հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունները, պտղի կորստի համախտանիշով և ժամանակակից թրոմբոֆիլիաներով, բնական հակակոագուլյան տային համակարգերի անբավարարող ամբ կանանց հեմոստազի համակարգի խանգարման ժամանակամասից կախված առաջարկվել են բուժիչ և կանխարգելիչ միջոցներ նախագեստացիոն նախապատրաստման փուլում, հղիության և հետծննդյան շրջաններում:

Պաշտպանության ներկայացվող արեւախոսության դրույթները`

1. Պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում ժամանակակից թրոմբոֆիլիաների հաճախականությունը կազմել է 36%: Առավել հաճախ հանդիպել է PAI-1 5G/4G հոմոզիգոտ և

հետերոզիգոտ տարբերակները (42.8%): Հանդիպման հաճախականությամբ մյուս տեղը գրավել է MTHFR գենի հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակները, որի ցուցանիշը կազմել է 35.7%: FV Leiden մուտացիան հանդիպել է 16.9% դեպքերում, իսկ FII G20210A հանդիպել է 4.5% դեպքերում: Մեկից ավելի գենային մուտացիաներ հանդիպել են 20% կանանց շրջանում: Նշված կանանց մոտ երկու մուտացիաների զուգակցումը հանդիպել է առավել հաճախ կազմել է 88.9%, երեք և չորս գենային մուտացիաների զուգակցում հանդիպել է 5.5% դեպքերում:

2. Իզոլացված MTHFR C677T գենի հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում բարձրանում է ռետրոխորեալ հեմատոմաների, ՆՏՊՎՄԾ ռիսկը: Նշված կանանց մոտ նկատվել է նաև սպառնացող վիժումների ռիսկի բարձրացում: Հետերոզիգոտ մուտացիայի պայմաններում նկատվում է 1-ին եռամսյակում վիժումների ռիսկի բարձրացում, ինչպես նաև ուշ վիժումների ռիսկի բարձրացում:
3. PAI-1 5G/4G գենի հոմոզիգոտ մուտացիան բարձրացնում է թրոմբոցիտիկ բարդությունների, ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիաների, ՆՏՊՎՄԾ և պլացենտար անբավարարության ռիսկը: ՆՏՊՎՄԾ ռիսկը գրեթե նույնն է հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ մուտացիաների պայմաններում: Հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում նկատվում է 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահվան ռիսկի բարձրացում, իսկ հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում՝ 1-ին եռամսյակում վիժման ռիսկի բարձրացում: Ուշ վիժումների ռիսկը գրեթե նույնն է հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիաների դեպքում: Առավել հաճախ հանդիպել է PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T զուգակցումը, որի դեպքում առավել բարձր է ՆՏՊՎՄԾ, պլացենտար անբավարարության և ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիաների ռիսկը:
4. F5 G1691A հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում նկատվում է թրոմբոցիտիկ բարդությունների, ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիաների, ՆՏՊՎՄԾ և հետծննդյան

արյունահոսությունների ռիսկի բարձրացում: Հոմոգիզոտ տարբերակի դեպքում բարձր է 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահվան ռիսկը: Հետերոգիզոտ մուտացիայի դեպքում նկատվում է ուշ վիժումների ռիսկի բարձրացում:

5. ՀՅՀ առկայությունը բարձրացնում է բարդությունների առաջացման հավանականությունը բազմակի անգամներ:

Ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի՝ ATIII, PC/S ակտիվության անբավարարությունը հիմնական խմբում հանդիպել է 3 անգամ հաճախքան ստուգիչ խմբում:

6. Նախագեստացիոն նախապատրաստումը ՑՄՀ և ֆոլաթվի կիրառմամբ, ինչպես նաև հղիության և հետծննդյան շրջաններում կիրառումը նպաստում է հղիության բարեհաջող ելքին և կենսունակ նորածինների ծնվելուն, ինչպես նաև նվազեցնում է հղիության ընթացքում և հետծննդյան շրջանում առաջացող բարդությունների ռիսկը:

Ստացված արդյունքների կիրառում

Հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները ներդրվել են և կիրառվում են Վերարտադրողական առողջության, պերինատալ ոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտում պտղի կորուստի համախոսանիշով կանանց նախագեստացիոն պատրաստման և հղիության, ինչպես նաև հետծննդյան շրջաններում բարդությունները և ՊԿՀ ցուցանիշները նվազեցնելու նպատակով: Ատենախոսության վերաբերյալ նյութերը հրատարակվել են 6 գիտական հոդվածներում:

Աշխատանքի արոբացիա

Հետազոտության ընթացքում ստացված տվյալները ներկայացվել են Հայաստանի 4-րդ միջազգային բժշկական համագումարի շրջանակներում 02.07.2015թ, ինչպես նաև 13.10.2014թ-ին ներկայացվել են Երևանում տեղի ունեցած “Հեմոսթազ. Խնդիրներ և նվաճումներ” խորագրով միջազգային կոնֆերանսի ընթացքում:

ԳԼՈՒԽ 1
ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆ ԹՐՈՄԲՈՏԻԼ ԻԱՆԵՐ
(ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒ ԹՅՈՒՆ)

**1.1 Ժառանգական թրոմբոֆիլ իաները և հղիության
ընթացքում թրոմբոտիկ բարդությունների ռիսկը**

Ինչպես հայտնի է հեմոստազի համակարգը պատասխանատու է արյան ագրեգատային վիճակի կարգավորման համար և հանդիսանում է օրգանիզմի ունիվերսալ, ոչ սպեցիֆիկ պատասխանը արտաքին և/կամ ներքին գործոնների ազդեցությանը: Հղիությունը ինքնին հանդիսանում է թրոմբոֆիլիկ վիճակ, որի ընթացքում ներանոթային թրոմբագոյացման ակտիվացումը հանգեցնում է օրգանիզմի մակարդիչ, հակամակարդիչ և ֆիբրինոլիտիկ համակարգերի վերակազմավորման, ինչն ուղղված է կնոջ օրգանիզմը պաշտպանելու հետծննդյան արյունահոսություններից [51, 71, 72, 106]: Հեմոստազի համակարգի բոլոր օղակների ֆիզիոլոգիական վերակազմավորումը, որը բերում է հիպերկոագուլյացիայի, պայմանավորված է հետևյալ առանձնահատկություններով`

- APC նկատմամբ ռեզիստենտականության բարձրացմամբ հղիության 2-րդ և 3-րդ եռամսյակներում

- PS քանակի նվազմամբ, որը պայմանավորված է էստրոգենների և կոմպլեմենտի 4b բաղադրիչը կապող սպիտակուլների ավելացմամբ
- Ֆիբրինոգենի և մակարոման II, VII, VIII, X գործոնների մակարդակի բարձրացմամբ,
- Ֆիբրինոլիզի ինհիբիտորի քանակի և ակտիվության բարձրացմամբ, որը ակտիվանում է ֆիբրինոլիզի ինհիբիտորի թրոմբինով (TAFI), PAI-1, PAI-2 [61, 86, 99]:

Պրոկոագուլյանտային համակարգի ակտիվությունը բարձրանում է հղիության 2-րդ եռամսյակից: Յղիության 3-րդ եռամսյակում նկատվում է Վիլլեբրանդի գործոնի պրոգրեսիվ ավելացում, որն արտադրվում է էնդոթելի կողմից: Համեմատած ոչ հղի կանանց, հղիության 1-ին եռամսյակում կանանց մոտ 80%-ով ավելանում է մակարոման VII, VIII, IX և 100%-ով մակարոման II, V, X գործոնների կոնցենտրացիան: Մակարոման ներքին ուղու գործոնների բարձր պարունակությունը արտահայտվում է ՄԱԹԺ կարճացմամբ հղիության 2-րդ և հատկապես 3-րդ եռամսյակներում: Յղիության 3-րդ եռամսյակի ավարտին պրոթրոմբինային ինդեքսի ավելացումը խոսում է մակարոման արտաքին ուղու գործոնների քանակի և ակտիվության բարձրացման մասին (II, V, VII, X): Նկատվում է թրոմբինի արտադրության ակտիվացում, ֆիբրինի քայքայման պրոդուկտների քանակի ավելացում, ինչը խոսում է արյան ներանոթային մակարոման օգտին այդ թվում նաև արգանդ-պլացենտար արյան հոսքում: Միաժամանակ հղիության 2-րդ եռամսյակից սկսած նկատվում է արյան հակակոագուլյանտային արտենցիալի նվազում: Ծննդաբերությունից առաջ նկատվում է ATIII քանակի նվազում և ակտիվության բարձրացում: Անփոփոխ է մնում PC քանակությունը, սակայն նվազում է նրա կոֆերմենտ հանդիսացող PS կոնցենտրացիան: Ֆիզիոլոգիական հղիության ընթացքում նկատվում են նաև փոփոխություններ ֆիբրինոլիզի համակարգում՝ զգալիորեն ավելանում է PAI-1 քանակը, որն արտադրվում է անոթների էնդոթելի կողմից: Պլացենտայի կողմից սկսում է սինթեզվել PAI-2: Ծննդաբերության ընթացքում

նկատվում է թրոմբոցիտների և մակարդման գործոնների օգտագործում, այդ թվում նաև ֆիբրինոգենի օգտագործում: Ծննդաբերության ընթացքում հեմոստազի համակարգի և արտադրող հետազոտությունները ցույց են տվել VIII գործոնի ակտիվության բարձրացում, ֆիբրինոգենի կոնցենտրացիայի բարձրացում, պլազմայի բարձր տուերանտություն հեպարինի նկատմամբ և ֆիբրինոլիզի ակտիվացման հետևանքով և ուժեղ ֆիբրինոմոնոմեր կոմպլեքսների և D-դիմերի քանակի ավելացում: Յետծննդյան շրջանում նկատվում է t-PA կոնցենտրացիայի բարձրացում, PAI-1, PAI-2 և ֆիբրինոգենի քանակի նվազում: D-դիմերի քանակը ավելանում է առաջին 5 օրերի ընթացքում, որը պայմանավորված է երիտասարդ թրոմբոզների ակտիվ ֆիբրինոլիզով, որոնք առաջանում են արգանդային անոթներում՝ պլացենտար հարթակի հատվածում [25, 50, 52, 51]: Յետոստազի համակարգի ցուցանիշները կարգավորվում են հետծննդյան 4-6 շաբաթների ընթացքում [12, 22, 88, 93]:

Այսպիսով նույնիսկ հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացքի դեպքում երակային թրոմբոէմբոլիաների ռիսկը բարձրանում է 6 անգամի հաշիվ մեծացող արգանդի կողմից երակային հետոսոքի օբստրուկցիայի և երակային ատոնիայի [75]: Թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիաներ զարգանում են խորանիստ երակների թրոմբոզներով չբուժված պացիենտների 16% մոտ և հանդիսանում է մայրական մահացության հիմնական պատճառը [50, 52, 51, 38, 100]: Ապացուցված է, որ խորանիստ երակների թրոմբոզների ռիսկը բարձր է այն հղի կանանց մոտ, որոնք անամնեզում ունեցել են խորանիստ երակների թրոմբոզ և կազմում է 0.05-1.8% [18, 100]: Խորանիստ երակների թրոմբոզները 85% հաճախակիությամբ առաջանում են ձախ ստորին վերջույթում և իլեոֆեմորալ երակներում և ավելի հաճախ են կապված թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիաների հետ [46]: Խորանիստ երակների թրոմբոզի կլինիկական արտահայտությունները հանդիպում են բնական ծննդողիներով ծննդաբերած կանանց 0.08-1.2% մոտ և 2.2-3% կեսարյան հատման ճանապարհով ծննդաբերած կանանց մոտ [74]:

Երակային թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների ընտանեկան դեպքեր նկարագրվել են XX դարի սկզբին, սակայն ժառանգական դեֆեկտների հայտնաբերումը հնարավոր է դարձել 60-70-ականներից հեմոստազի և ֆիբրինոլիզի համակարգերի ուսումնասիրության նկատմամբ հետո: Արդյունքում, 1965թ.-ին նորվեգացի գիտնական Օ. Egeberg նկարագրեց մի ընտանիք, որտեղ ժառանգականորեն փոխանցվում էր թրոմբոզների նկատմամբ հակումը երիտասարդ տարիքում և առաջին անգամ կիրառվեց <<թրոմբոֆիլիա>> տերմինը:

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաները հանդիսանում են թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների պատճառ և կապված են հղիության ընթացքում առաջացող բարդությունների ռիսկի բարձրացման հետ: Այդպիսի բարդություններից են՝ կրել ախախտը, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումը, նորմալ տեղակայված պլացենտայի վաղաժամ շերտազատումը, պրեէկլամպսիաների վաղ առաջացումը և այլն [26]: Թրոմբոֆիլիայի մուտացիայի ենթարկված գեն կրողների մոտ թրոմբոտիկ և թրոմբոէմբոլիկ բարդությունները հիմնականում կախված են տարիքից, շրջակա միջավայրի գործոններից և այլ թրոմբոֆիլիկ մուտացիաների առկայությունից: Թրոմբոֆիլիայի նախատրամադրող ալելների կրողները կարող են չունենալ որևէ կլինիկական արտահայտություն մինչ արտաքին թոզարկոզ գործոնների ազդեցությունը: Վերջիններին վերաբերում են հղիությանը, հետձննդյան շրջանը, անշարժությունը, վիրահատական միջամտությունները, տրավմաները, ծխելը, ճարպակալումը, հորմոնալ պրեպարատների կիրառումը հակաբեղմնավորման կամ փոխանակային թերապիայի նպատակներով: Երակային թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների ռիսկը լրացուցիչ բարձրանում է հեմոստազի թրոմբոֆիլիկ խանգարումներով կանանց շրջանում [40]: Այնուամենայնիվ հղիության ընթացքում թրոմբոտիկ բարդությունների ռիսկը տարբեր թրոմբոֆիլիաների դեպքում միևնույնը չէ: Թրոմբոզների առաջացման գործում դեր են խաղում նաև այլ ռիսկի գործոններ՝ վիրահատությունները, 35-ից բարձր տարիքը, անամնեզում ծննդաբերությունների քանակը,

ՄՔԻ բարձր ցուցանիշը, ծխելը և երկակարատև անշարժությունը [105]: Առավել կարևոր ռիսկի գործոն է համարվում երակային թրոմբոզի կամ թրոմբոէմբոլիայի առկայությունը տվյալ կնոջ կամ արյունակցական առաջին գծի ընտանիքի անդամների անամնեզում [114]: FV Leiden մուտացիայի դեպքում նման անամնեզը հղիության ընթացքում բարձրացնում է թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների ռիսկը 50 անգամ՝ 0.2 միլիցև 10% [114]: Օրգանիզմի թրոմբոցոյացման նկատմամբ բարձրացած հավանականության մեջ հոմոցիստեինի և թրոմբոզների առաջացման միջև: C.K. Falcon և P.M. Mannucci, իսկ հետագայում den Heijer և HJ Blom ցույց տվեցին, որ հիպերհոմոցիստեինեմիան բարձրացնում է թրոմբոզների առաջացման հավանականությունը 2.5 անգամ [33]:

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների շարքում առանձնացնում են հետևյալ մուտացիաները կախված հղիության ընթացքի և ելքի վրա ունեցած ազդեցությունից՝ FV Leiden, պրոթրոմբինի գենի մուտացիա FII G20210A, պրոտեին C և նրա կոֆակտոր պրոտեին S անբավարարություն, որը փոխանցվում է աուտոսոմ-դոմինանտ տիպով, PAI-1 4G/4G մուտացիան, MTHFR C677T գենի թերմոլաբիլ հատվածի մուտացիան: Չնայած, որ նշված մուտացիաները հանդիպում են եվրոպոիդ ռասայի ազգաբնակչության 8-15% մոտ, այնուամենայնիվ պայմանավորում են մայրական թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների դեպքերի կեսը [50]:

Իրականացված Էպիդեմիոլոգիական
հետազոտություններում չի հայտնաբերվել հավաստի կապի առկայություն թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների առաջացման ռիսկի բարձրացման և MTHFR C677T գենի հոմոզիգոտ մուտացիայի միջև [43, 89, 102]: Չնարավոր է, որ նշված գենոտիպով պացիենտների մեծամասնության մոտ հայտնաբերված հոմոցիստեինի քանակի ավելացումը 25%-ով բավարար չէ թրոմբոզներ առաջացնելու համար [21]: Գրականության մեջ կան տվյալներ նաև այն մասին, որ MTHFR գենի մուտացիան կապված չէ հղիության որևէ բարդության ռիսկի հետ [90]:

Յիպերհոմոցիստեինէմիան դիտվում է որպես էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի ցուցանիշ, ինչն արտահայտվում է անոթների էնդոթելիալ աթրոմբոզեն ֆունկցիայի նվազմամբ, հակալիպոպրոտեիդային ակտիվության նվազմամբ և թրոմբոմոդուլինի սինթեզի ընկճմամբ: Յիպերհոմոցիստեինէմիան համարվում է թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների առաջացնող ինքնուրույն գործոն: Յոմոցիստեինի կոնցենտրացիան նվազում է սննդակարգում ֆոլաթվի ավելացմամբ, ինչը հանդիսանում է համընդհանուր կանխարգելիչ միջոց պտղի նյարդային խողովակի արատների համար: Այս ամենի հետ մեկտեղ բացակայում են նաև ապացույցները այն բանի, որ ֆոլաթվի պրեպարատները նվազեցնում են թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների ռիսկը [2, 3, 9]: Միաժամանակ հեղինակները չեն նշում B խմբի վիտամինների դերի մասին, որոնք կարևոր դեր են խաղում հոմոցիստեինի մետաբոլիզմում: 2005թ-ի հրատարակություններում նշվում է B խմբի վիտամինների ազդեցությամբ հոմոցիստեինի քանակի նվազման մասին և խորանիստ երակների թրոմբոզների ու թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի երկրորդային կանխարգելման մասին [33]:

FV Leiden մուտացիան թրոմբոզների բարձր ռիսկի առավել հաճախ հանդիպող գործոն է: 1994թ-ին շվեդ գիտնական B. Dahlback նկարագրեց ընտանեկան թրոմբոֆիլիա, որի պատճառը հանդիսանում էր APC արյան պատասխանելու ունակության բացակայությունը: Նշված թրոմբոֆիլիան ստացավ APC ռեզիստենտականոթյուն անվանումը (APC-R): Քանի որ V գործոնի մոլեկուլի դեֆեկտը հայտնաբերվեց Լեյդենում՝ մուտացիան կոչվեց Լեյդենյան (FVL) [20, 29, 98]: Երկու գիտնականներ B. Dahlback և R. Bertina 1994թ-ին միմյանցից անկախ նկարագրեցին V գործոնը կոդավորող գենի կետային մուտացիա՝ 1691 դիրքում գլյուտամինի փոխարինում արգինինով և 506 դիրքում արգինինի փոխարինում գլյուտամինով: V գործոնի գենը գտնվում է 1-ին քրոմոսոմում (1q21-25) և շատ մոտ անտիթրոմբինը կոդավորող գենին [8, 19, 30]: FV Leiden մուտացիան շատ տարածված է եվրոպական

ազգաբնակչության շրջանում: Այսպես օրինակ 10-15% Շվեյցարիայում, 4-8% կենտրոնական եվրոպայի երկրներում, ԱՄՆ-ում նշված մուտացիան հանդիպում է 5% հաճախականությամբ: FV Leiden հետերոզիգոտ մուտացիայի միջին թիվը եվրոպացիների շրջանում կազմում է 3-7% և 18-20% դեպքերում այն պատասխանատու է երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների համար [20, 98]:

Յարկ Է նշել, որ ժառանգական մուտացիան ոչ միշտ է բերում հիվանդության առաջացման: D.L. Vincenzo et al. (2000) ցույց տվեց, որ երակային թրոմբոէմբոլիայով հղիների շրջանում FV Leiden մուտացիան հայտնաբերվել է 43.7% հաճախականությամբ, իսկ հսկիչ խմբի հղիների շրջանում այն կազմել է 7.7% [103]: 1997թ.-ին հայտնվեցին հրապարակումներ այն մասին, որ FV Leiden մուտացիայի և հիպերհոմոցիստեինեմիայի զուգակցման դեպքում թրոմբոզների ռիսկը ավելանում է 10-20 անգամ [92]: Յետագայում իրականացված մետա-անլիզները չեն հաստատում նշված կապի առկայությունը [59, 80]:

FV Leiden մուտացիան հանդիսանում է ԴՆԹ պոլիմորֆիզմի օրինակ, որը հանգեցնում է մակարդելիություն խանգարումների: Այս մուտացիայի ազդեցության հետևանքով V գործոնը դառնում է ռեզիստենտ PC ազդեցության նկատմամբ: Նույնիսկ PC, PS, ATIII ադեկվատ քանակների և որակի դեպքում հակաթրոմբոտիկ կարգավորիչ կոմպլեքսը դառնում է ոչ արդյունավետ: Թրոմբոզների հարաբերական ռիսկը FV Leiden առկայության դեպքում փոփոխվում է դոզակախյալ ձևով: Որոշ ընտանիքներում հետերոզիգոտ կրողների մոտ երակային թրոմբոզների ռիսկը բարձրանում է 10 անգամ: Հոմոզիգոտ կրողների մոտ երկու քառորդի պատճենների պարագայում 91 անգամ ավելանում է թրոմբոզների ռիսկը [111]:

Թրոմբոզների հիմնական արգելակիչը հանդիսանում է բնական հակակոագուլյանտային համակարգը՝ ATIII, PC, PS, որոնք առաջացնում են հավելյալ թրոմբագոյացմանը խոչնդոտող կոմպլեքս: Նշված կոմպլեքսը կապվում է մակարդման V և VIII գործոնների հետ, ապակտիվացնում է նրանց և խոչնդոտում է

մակարդուելի առաջացման առաջխաղացմանը: Այս հակակոագուելյան տային կոմպլեքսի և մակարդման կասկադի գործոնների միջև կապի բացակայության պայմաններում նկատվում է հավելյալ թրոմբոզացում: APC ռեզիստենտականոթյունը բերում է մակարդուելի առաջացման արգելակման խանգարման և համապատասխանաբար բարձրացնում է մակարդման կասկադի թրոմբոտիկ պոտենցիալը: APC ռեզիստենտականոթյունը կարող է առաջացնել թրոմբոզի տարբեր ախտանիշներ, իսկ առավել հաճախ նկատվում է խորանիստերակների թրոմբոզ: Չնայած այն հանգամանքին, որ APC ռեզիստենտականոթյունը կարող է լինել ձեռքբերովի (օր.՝ ՅՅՅ), այնուամենայնիվ այն հիմնականում կապված է V գործոնի մուտացիայի հետ: APC ռեզիստենտականոթյունն նշվում է 3-7% եվրոպացիների և 20-30% թրոմբոզով հիվանդների շրջանում: PC անբավարարոթյունը հիմնականում ժառանգվում է աուտոսոմ-դոմինանտ տիպով և կլինիկական արտահայտությամբ շատ նման է ATIII անբավարարոթյանը: Յայտնաբերված են 160 տարբեր մուտացիաներ PC կոդավորող գենում: Նշվում է, որ միմյանց նման մուտացիաներ կարելի է հայտնաբերել ինչպես սիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ բարդացած ընտանեկան անմեղզով, այնպես էլ ասիմպտոմատիկ PC հոմոզիգոտ տարբերակով: Երակային թրոմբոզների ռիսկը PC հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում բարձրանում է միջինում 7 անգամ [56]:

1996թ-ին հոլանդացի գիտնականներ SR. Poort et al. հայտարարեցին պրոթրոմբինի մուլեկուլի սինթեզը կոդավորող գենի հայտնաբերման մասին: Պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիան տեղակայված է գենի 3-րդ վերջնական չկոդավորվող հատվածում և հայտնաբերվել է անհայտ թրոմբոֆիլիկ խանգարումներով պացիենտների հետազոտման արդյունքում: FII G20210A առկայության պայմաններում նկատվում է արյան մեջ պրոթրոմբինի քանակի ավելացում գրեթե 25% և նկատվում է երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների և իշեմիկ ինսուլտների առաջացման ռիսկը: Այս ամենը հնարավորություն է ընձեռում խոսել թրոմբոֆիլիաների մեկ այլ դասի մասին, որը

պայմանավորված է արյան պրոկոագուլյանտային համակարգի ավելցուկով:

Պրոթրոմբինը կամ մակարդման II գործոնը X և Xa գործոնների ազդեցության տակ վերափոխվում է ակտիվ ձևի՝ IIa, որն էլ ակտիվացնում է ֆիբրինի առաջացումը ֆիբրինոգենից: FII G20210A մուտացիան հանդիպում է 2-6% եվրոպացիների շրջանում և նրա հաճախականությունը հարավային եվրոպայում մոտ 2 անգամ ավելին է քան հյուսիսային եվրոպայում [87]: Երակային թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաների ռիսկը նշված մուտացիան կրող անձանց մոտ 2-4 անգամ բարձր է ի տարբերություն մուտացիան չունեցող անձանց [63, 65]:

Քանի որ նշված մուտացիան չի խանգարում ամինաթթվային հաջորդականությունը, տեղակայված է գենի տրանսլյացիայի չենթարկվող հատվածում, նրա պրոկոագուլյանտային ազդեցության մեխանիզմը դեռ անհայտ է: Հավանաբար պատճառը հանդիսանում է մուտանտային մոլեկուլային կայուն վիճակը:

Gerhardt et al. (2000) ուսումնասիրել են ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հաճախականությունը 352 կանանց մոտ, որոնցից 119 անամնեզում նշել են երակային թրոմբոզներ: FV Leiden մուտացիայի հաճախականությունը կազմել է 43.7%, իսկ անամնեզում թրոմբոզներ չունեցող կանանց մոտայն կազմել է 7.7%: Պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիան թրոմբոզով կանանց շրջանում հանդիպել է 16.9% հաճախականությամբ, իսկ առանց թրոմբոզների կականց շրջանում 1.3%: FV Leiden և FII G20210A մուտացիաների զուգակցում թրոմբոզով կանանց շրջանում հանդիպել է 9.3%, այն դեպքում, երբ հսկիչ խմբում նման զուգակցում չի հայտնաբերվել: Այս հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիան և FV Leiden մուտացիան կապված են թրոմբոէմբոլիաների ռիսկի բարձրացման հետ հղիության և ծննդաբերության ընթացքում և որ մուտացիաների զուգակցման դեպքում այդ ռիսկը համապատասխանաբար բարձր է քան մեկ մուտացիայի առկայության պարագայում [43]:

Չարկերակային թրոմբոզները, օրինակ ինսուլինները, բերում են բարձր հիվանդացության և մահացության և հանդիսանում են հղիության և հետծննդյան շրջանի և ընթացքում բարդություններից [64]: Ինսուլինը կապված է նախորդ հղիությունների հետ, գերճնշման և արտելլամպիայի հետևանքառաջացման ռիսկը շատ ավելի բարձր է հետծննդյան շրջանում (8.7) քան հղության ընթացքում [78, 60]: Ներգանգային երակային թրոմբոզները կապված են մոր տարիքի հետ [64]: Ներգանգային թրոմբոտիկ բարդությունների և ժառանգական թրոմբոֆիլիաների միջև կապը մինչ օրս հակասական է: Որոշ հետազոտություններում նշվում է, որ պրոթրոմբինի գենի FII G20210A և FV Leiden մուտացիաները կրող անձանց մոտ բարձր է ներգանգային երակային թրոմբոզների ռիսկը: Այնուամենայնիվ մի շարք հետազոտություններ չեն կարողացել հաստատել կապի առկայությունը ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և ուղեղային երակային կամ զարկերակային թրոմբոզների միջև [29, 38, 41, 44, 52, 96]:

Serpine-1 գենի պոլիմորֆիզմը հեմոստազի համակարգի առավել հաճախ հանդիպող ժառանգական խանգարումներից է: PAI-1 պատկանում է սերպինների ընտանիքին և նրա հիմնական գործառնությունը հանդիսանում է պլազմինոգենի հյուսցածքային ակտիվատորի (t-PA) արագ ապակտիվացումը: Պլազմինոգենի ակտիվատորի մեկ այլ արգելակիչ է հանդիսանում PAI-2, որն արտադրվում է պլացենտայի կողմից և զգալի քանակությամբ հայտնաբերվում է միայն հղի կանանց արյան մեջ: Բացի նշվածներից պլազմինոգենի ակտիվատորի արգելակիչ է հանդիսանում նաև նեքսին պրոտեազան, սակայն PAI-1 հանդիսանում է հիմնական արգելակիչը: Երբ արյան մեջ բարձրանում է PAI-1 կոնցենտրացիան նվազում է հակամակարդիչ համակարգի ակտիվությունը, ինչն էլ բարձրացնում է թրոմբոզների առաջացման ռիսկը:

PAI-1 գենը, որը կոչվում է PLANH1 գտնվում է 7-րդ քրոմոսոմի երկար թևի հատվածում (7q21.3-q22): Գենի հիմնական պոլիմորֆիզմը հայտնաբերվել է կարգավորիչ հատվածում և հայտնի է, որպես

4G/5G պրոյեկտի մոնիթինգով: 5G ալտերնատիվ գոյություն ունի քիչ ակտիվություն ունեցող 4G: Այդ իսկ պատճառով 4G ալտերնատիվ կրող անձանց մոտ PAI-1 կոնցենտրացիան ավելի բարձր է քան 5G դեպքում, ինչը բերում է թրոմբոցոագման ռիսկի բարձրացման, իսկ հղիության ընթացքում՝ ալտերնատիվ գործառույթների խանգարման և կրել ախտաբան առաջացման ռիսկի բարձրացման:

S. Dawson et al. (1993) և P. Eriksson et al. (1995) հայտնաբերեցին, որ PAI-1 գենի կարգավորիչ հատվածը կարող է պարունակել գուանինի 4 կամ 5 հաջորդական հիմքեր: Ազգաբնակչության շրջանում հնարավոր է գենոտիպի հետևյալ 3 տարբերակները՝ 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G: Պարզվեց, որ 4G/4G գենոտիպով մարդկանց արյան մեջ PAI-1 կոնցենտրացիան ավելի բարձր է քան 5G/5G, 5G/4G գենոտիպերի դեպքում [31, 36]: Պարզվեց նաև, որ 4G/4G գենոտիպը նախատրամադրում է ոչ մայն թրոմբոզների առաջացման ռիսկի բարձրացմանը, այլ նաև ճարպակալման և խլե սթերիոնի բարձր պարունակության [58]:

Այսպիսով բերված գրականության տվյալները հաստատում են վերը նկարագրված հեմոստազի համակարգի ժառանգական խանգարումների թրոմբոգեն հատկությունների փաստը: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ հղիության վաղ ժամկետներից նկատվում է հիպերկոագուլյացիա, որն աստիճանաբար խորանում է արյան կոագուլյացիոն պոտենցիալի բարձրացման հաշվին, ապա պարզ է դառնում, որ ժառանգական թրոմբոֆիլիաները վատացնում են գեստացիոն գործնթացի ընթացքը և առաջացնում են հղիության զանազան բարդություններ, ինչն էլ շատ հաճախ պատճառ է դառնում հղիության վաղաժամ ընդհատման: Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և պտղի կորստի համախառն իշխմից և հավանական կապի մասին է գրականության տեսության հաջորդ հատվածը:

1.2 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաները և պտղի կորստի համախառն իշխումը

Հղիության կրել ախախտը մի քանի տասնամյակ շարունակ հանդիսանում է արդիական բժշկա-սոցիալական խնդիրներից մեկը, այն էլ բավական կայուն ցուցանիշներով: Համապատասխան գրականության տվյալների, այդ ցուցանիշը տատանվում է 16-20% սահմաններում: Հաստատված է, որ հղիության կորստի համախտանիշը հետերոգեն է և նրա մի շարք ասպեկտներ արդեն ուսումնասիրված են: Խոսքը առաջին հերթին վերաբերում է իմունոլոգիական ասպեկտներին՝ մասնավորապես տարբեր հորմոնների նկատմամբ աուտոհակամարմինների առաջացմանը [24]:

Պտղի կորստի համախտանիշի բազմաթիվ պատճառների մեջ ժառանգական թրոմբոֆիլիաները դիտվում են որպես տրիգեր մեխանիզմ, որը վերջնականապես լուսաբանված չէ: Դրա հետ մեկտեղ ժառանգական թրոմբոֆիլիաները հանդիսանում են հեմոստազի այնպիսի խանգարումներ, որոնք ուղեկցում են կնոջը ամբողջ կյանքի ընթացքում: Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների ազդեցությունը հղիության ընթացքի, վերարտադրողական կորուստների ժամկետների վրա, հնարավոր կանխարգելիչ և բուժիչ միջոցառումների իրականացումը, մի քանի թրոմբոֆիլիաների գուգակցված ազդեցությունը, ինչպես նաև գուգակցումը ձեռքբերովի թրոմբոֆիլիկ վիճակների հետ պահանջում են հետազոտությունասիրություններ:

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաներով կանանք կրում են թրոմբոզների և թրոմբոէմբոլիաներ առաջացման բարձր ռիսկ նաև հղիությունից դուրս [1]: Քանի որ լիարժեք պլացենտար արյան հոսքը կախված է նախակոագուլյանտային և հակակոագուլյանտային համակարգերի բալանսավորված փոխհարաբերությունից, ապա ժառանգական թրոմբոֆիլիաները կարող են բերել ոչ միայն թրոմբոզների առաջացման հղիության և հետծննդյան շրջաններում, այլ նաև բազմաթիվ պլացենտար անոթային բարդությունների, որոնք էլ պատճառ են դառնում պտղի կորստի համախտանիշի առաջացման [49, 84]: Բազմաթիվ հրատարակություններում նշվում են նույն ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և կանանց թրոմբոզների, հղիության ընթացքում առաջացող բարդությունների միջև կապը [24, 32, 47, 98,

113]: Գրականության տվյալների համաձայն թրոմբոէմբոլիաների 40% և մանկաբանական բարդությունների 30% պայմանավորված են ժառանգական թրոմբոֆիլիաներով [66, 79, 81, 86]:

Այժմ կատարված բազմաթիվ հետազոտությունները և կուտակված կլինիկական տվյալները հնարավորություն են ընձեռում ժառանգական թրոմբոֆիլիաներն առանձնացնել, որպես պողի կորստի համախտանիշ առաջացնող գործոնների առանձին խումբ [72]: Համաձայն Макасария и соавт. (2003) պողի կորստի համախտանիշում ժառանգական թրոմբոֆիլիաները կազմում են 10-30%: Համաձայն C. B. Coulam et al. (2006) ժառանգական թրոմբոֆիլիաները դեր ունեն այն դեպքում, երբ առկա է 3 և ավելի մուտացիա, ընդ որում հոմոզիգոտ մուտացիան համարվում է որպես 2, իսկ հետերոզիգոտ մուտացիան որպես 1 մուտացիա:

Չնայած այն հանգամանքին, որ հայտնաբերված են ավելի քան 10 ժառանգական թրոմբոֆիլիաներ, պողի կորստի համախտանիշի առաջացման հարցում կարևոր տեղ է տրվում հետևյալ մուտացիաներին՝ FV Leiden մուտացիան և դրա հետ կապված APC - ռեզիստենտակնությունը, պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիան, MTHFR C677T գենի թերմոլաֆիլ Ֆերմենտի մուտացիան և PAI-1 պոլիմորֆիզմը: ATIII, PC, PS անբավարարությունը համարվում է ավելի հազվադեպ հանդիպող մուտացիաներ:

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների դեպքում առավել կարևոր է հղիության 1-ին եռամսյակը, երբ տեղի է ունենում իմպլանտացիան: Հղիության նորմալ ընթացքի դեպքում տրոֆոբլաստը մտնում է սպիրալ աճ և զարկերակների մեջ և տեղի է ունենում վերջինների վերամոդելավորում, որի արդյունքում նրանք կորցնում են իրենց մկանային պատը և դառնում են ծավալուն և հնարավորություն են տալիս արյան առավել ագուլյն հոսքին դեպի պլացենտա: Տրոֆոբլաստի ոչ լիարժեք ինվազիան սպիրալ աճ և զարկերակներում բերում է նրան, որ նեղացած անոթները և հետագայում նաև վասկուլոպաթիան և երկրորդային թրոմբոզները բերում են միջթավիկային տարածության ոչ լիարժեք պերֆուզիայի: Վասկուլոպաթիան բնութագրվում է սպիրալ աճ և զարկերակների մակերեսային էնդովասկուլյար

ցիտոտրոֆոբի աստային ինվազիայով, սուր աթերոզով և թրոմբոտիկ երևույթներով՝ սպիրալաձև զարկերակներում և միջթավիկային տարածություններում [21]:

Պտղի կորստի համախտանիշի առաջացման հարցում ժամանակակից թրոմբոֆիլիաների դերը դեռ վերջնականապես պարզաբանված չէ: Անհրաժեշտ է նաև նշել մակարդիչ, հակամակարդիչ և ֆիբրինոլիտիկ համակարգերի կապը անգիոզենետի գործոնների, բորբոքման միջնորդների հետ, որոնք ևս հղիության ընթացքում ենթարկվում են փոփոխությունների [14]:

Առավել ուսումնասիրված համարվում է MTHFR C677T մուլտացիան և ըստ որոշ հեղինակների այս մուլտացիան կապված է հիպերհոմոցիստեինեմիայի հետ: Նկարագրված են MTHFR գենի 9 մուլտացիա, որոնք տեղակայված են 1q36.3: Ինչպես նշվեց ատենախոսության նախորդ բաժնում վիճելի է մնում MTHFR C677T մուլտացիայի և հիպերհոմոցիստեինեմիայի միջև կապի առկայության հարցը: E.A. Калашникова и соавт. (2006) կատարված հետազոտություններում ուսումնասիրվել է պտղի կորստի համախտանիշով կանանց պլազմայում ընդհանուր հոմոցիստեինի մակարդակի բարձրացման հակումը առողջ կանանց համեմատ, ինչպես նաև հոմոցիստեինի ցուցանիշի ուղիղ կորելյացիան T ալելից կախված՝ հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակների դեպքում: 10 հետազոտությունների մետա-անալիզի արդյունքում WL. Nelen et al. (2000) եկան այն եզրակացության, որ հիպերհոմոցիստեինեմիայի դեպքում պտղի կորստի ռիսկը մեծանում է 3-4 անգամ, իսկ MTHFR T/T հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 1.4 անգամ: Բերված տվյալները խոսում են հիպերհոմոցիստեինեմիայի օգտին, որպես ՊԿՅ առաջացնող առանձին ռիսկի գործոն և նշվում է MTHFR ֆենոտիպի որոշման անհրաժեշտության մասին, որպես հավելյալ ռիսկի գործոն: A.A. Чермашенцева (2005), Յ.Մ. Джобава (2005) հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ՊԿՅ դեպքում MTHFR գենի հետերոզիգոտ մուլտացիան հանդիպում է 30-55%:

Այս ամենի հետմեկտեղ ՊԿՅ և MTHFR C677T մոլտացիայի կապը շատ հակասական է: Ըստ որոշ հեղինակների նշված գենի հոմոզիգոտ մոլտացիան հանդիսանում է ՊԿՅ պատճառ [14, 101]: Յետերոզիգոտ մոլտացիայի գուգակցումը ձեռքբերովի թրոմբոֆիլիաների հետ, ինչպես նաև ժառանգական թրոմբոֆիլիաների գուգակցումը բարձրացնում են ՊԿՅ ռիսկը [11, 82, 88]: Չաստատված է, որ MTHFR C677T հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց մոտ կրկնակի բարձր է հղիության ընթացքում նյարդային խողովակի զարգացման արատների առաջացման ռիսկը [97]: Այսպիսով բերված գրականության տվյալները ցույց են տալիս, որ MTHFR C677T մոլտացիայի դերը ՊԿՅ պաթոգենեզում պահանջում է լրացուցիչ հետազոտություններ:

ՊԿՅ կանանց շրջանում, հղիության ընթացքի վրա իր բացասական հետևանքներով, բավական մեծ տեղ է զբաղեցնում FV Leiden մոլտացիան: E. Grandone et al (2003) հետազոտությունների ընթացքում հետազոտվել և համեմատվել են հղիության ելքերը 2 խմբերում և պարզվել է, որ հիմնական խմբում FV Leiden մոլտացիան ավելի հաճախ հանդիպել է 2-րդ եռամսյակում ՊԿՅ ունեցող կանանց շրջանում, այն դեպքում, երբ նշված մոլտացիայի տարածվածությունը 1-ին եռամսյակում կորուստներ ունեցող կանանց և հսկիչ խմբի կանանց մոտ համընկել են: Ըստ B. Brenner (1999) պողի կորուստի համախտանիշով կանանց շրջանում FV Leiden մոլտացիան հանդիպում է 2-3 անգամ հաճախ [23]: Մանկաբարձ-գինեկոլոգների ամերիկյան ասոցիացիան նշում է FV Leiden մոլտացիայի հանդիպման հաճախացում 2.4 անգամ ծանր հեստոզով կանանց շրջանում: P. Pabinger (2001) հետազոտությունների ընթացքում հայտնաբերվեց, որ FV Leiden հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող 102 կանանց մոտ մեռելածնությունը կազմել է 3.2% [85]: Կան նաև տվյալներ այն մասին, որ FV Leiden մոլտացիայով կանանց շրջանում ավելի հաճախ է հանդիպում HELLP համախտանիշը ի համեմատ այդ մոլտացիան չունեցող կանանց [42]:

Յետաքրքրություն է ներկայացնում նաև այն փաստը, որ ժառանգական թրոմբոֆիլիաները հղիության ընթացքում կարող

են դրական հատկություններ ցուցաբերել: Այսպես օրինակ FV Leiden մուտացիան կապված է ծննդաբերության ժամանակ արյունահոսության ռիսկի նվազման հետ [68]:

Բազմաթիվ հետազոտություններ նվիրված են FV Leiden և պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիայի ազդեցությանը պողիկորստի համախանիշի դեպքում [13]: Որոշ տվյալների համաձայն FV Leiden մուտացիան 2.3 անգամ մեծացնում է կրկնակի վիժումների հավանականությունը, իսկ FV Leiden և պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիաները բերում են մեռելածնության եռակի ավելացման [77, 92]: Իրականացված կոհորտային հետազոտություններում պարզվել է, որ վիժումների 8.6% պարագայում հայտնաբերվել է FV Leiden մուտացիա [35]:

Կան տվյալներ այն մասին, որ պրոթրոմբինի գենի FII G20210A մուտացիան հսկիչ խմբի հետ համեմատ, ավելի հաճախ հանդիպում է պողիկորոզանոզային աճի դանդաղումով, պլացենտայի շերտազատումով և երկրորդ եռամսյակում վերարտադրողական կորուստներով կանանց շրջանում [62]:

Ժառանգական հիպոֆիբրինոլիտիկ պրոթրոմբոֆիզմները, հատկապես PAI-1, նույնպես կապված է հղիության բարդությունների հետ: Յրապարակված տվյալներում PAI-1 4G/4G պրոթրոմբոֆիզմը դիտվում է որպես մանկաբարձական բարդություններ առաջացնող գործոն: Յետազոտությունների մեջ ընդգրկվել են ծանր պրեէկլամպիայով կանայք և հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացքով կանայք: Արդյունքում պարզվել է, որ բարդություններով կանայք հիմնականում հանդիսացել են նշված գենի հոմոզիգոտ մուտացիայի կրողները [48]:

Ինչպես նշվեց վերևում PAI-1 մուտացիան դեր է խաղում հղիության սկզբնական էտապներում: Ֆիբրինի ինչպես էքստրա-այնպես էլ ինտրավասկուլյար կոլտակումը հանդիսանում է ֆիզիոլոգիական գործընթաց պողածվի իմպլանտացիայի և տրոֆոբլաստի թավիկների ինվազիայի շրջանում: Ֆիբրինոլիզի գործընթացի կարգավորումը հիմնականում տեղի է ունենում պլազմինոգենի հյուսվածքային և ուրոկինազային

ակտիվատորների (t-PA, u-PA) և PAI-1 սինթեզի և սեկրեցիայի մակարդակի, ինչպես նաև միմյանց հետ համագործակցության շնորհիվ: PAI-1 պատասխանատու է ոչ միայն արգանդային անոթներում ֆիբրինի կուտակման և արգանդ-պլացենտար արյան հոսքի նվազման համար, այլ նաև հղիության վաղ շրջանում այն կարևոր դեր է խաղում տրոֆոբլաստի թավիկների ինվազիայի աստիճանի կարգավորման հարցում, ինչն էլ առաջացնում է նախապայմաններ գեստոզների, պլացենտար անբավարարության, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղման համախտանիշի առաջացման համար: Առկա է կապ նաև հղիության վաղ նախամերիոնային կորուստների և PAI-1 մակարդակի միջև: Նշված կորուստները հիմնականում կապված են պտղածվի իմպլանտացիայի խանգարումների հետ: Իմպլանտացիայի գործընթացը տեղի է ունենում ձվազատումից հետո 6-րդ օրը և իրենից ներկայացնում է ուրուլյն էնզիմատիկ փոխանակություն և բլաստոցիստի և էնդոմետրիումի միջև, որի համար անհրաժեշտ է էնդոմետրիումի հորմոնալ խթանում և համապատասխան հասունություն: Իմպլանտացիայի նախապատասխան շրջանում պրոգեստերոնի ազդեցության տակ տեղի է ունենում էնդոմետրիումում PAI-1 խտության բարձրացում, հյուսվածքային գործոնի (TP) խտության բարձրացում և պլազմինոգենի հյուսվածքային և ուրոկինազային ակտիվատորների մակարդակի նվազում, ինչպես նաև արտաբջջային մատրիքսի մետալոպրոտեազի և անոթասեղմիչ էնդոթելին-1 մակարդակների նվազում: Նշված հեմոստազի, ֆիբրինոլիզի, արտաբջջային մատրիքսի և անոթային տոնուսի ֆիզիոլոգիական կարգավորման մեխանիզմները ուղղված են կանխելու արյունահոսության առաջացումը ինվազիայի գործընթացի ժամանակ: Իր կողմից բլաստոցիստը սինթեզում է պլազմինոգենի հյուսվածքային և ուրոկինազային ակտիվատորներ և պրոտեազներ, որոնք անհրաժեշտ են իմպլանտացիայի ժամանակ արտաբջջային մատրիքսը քայքայելու համար: Նշվածների հավելյալ սինթեզը իր հերթին կարգավորվում է խորիոնային գոնադոտրոպինի միջոցով (hCG): Բլաստոցիստի կողմից արտադրվող ֆերմենտների ազդեցության

տակ արտաբջջային մատրիքսի քայքայման գործընթացում
Էնդոմետրիումի էքստրավասկուլյար ֆիբրին պարունակող
բջիջները \$ազոցիտոզի չեն ենթարկվում, այլ տեղաշարժվում են
կոնտակտային արգելակման միջոցով: Իմպլանտացիայի
գործընթացի այս հատվածը կոչվում է ավասկուլյար կամ
հիստիոտրոֆ: Այս փուլը հանդիսանում է առավել կարևոր և
խոցելի, քանի որ զանազան գործոններ կարող են խոչնդոտել
իմպլանտացիայի գործընթացը: Յիպոֆիբրինոլիզի պայմաններում
(PAI-1 պոլիմորֆիզմ) իմպլանտացիայի ընթացքում տեղի է
ունենում ֆիբրինոլիզի և ֆիբրինագոյացման
անհամապատասխանություն: Նման իրավիճակում բլաստոցիստի
կողմից սինթեզվող պրոտեազը դառնում է անբավարար
Էնդոմետրիումի արտաբջջային մատրիքսի քայքայման և
համապատասխան խորության հասնելու համար, իսկ շրջանառող
ՅՅՅ պայմաններում իրավիճակն էլ ավելի է վատթարանում [6, 28, 37,
39, 54, 55, 69]:

Վերը նկարագրված ժառանգական թրոմբոֆիլիաների
կլինիկական արտահայտությունը հանդիսանում է աստիճանաբար
բարձրացող թրոմբագոյացման ակտիվացումը հղիության ժամկետի
հետ զուգընթաց: Այս ամենի հետ մեկտեղ ակտիվացած
ներանոթային թրոմբագոյացումը հղիության վաղ ժամկետներում
խոչնդոտում է նորմալ իմպլանտացիայի և լիարժեք
սինցիտիոտրոֆ բլաստի առաջացմանը, ինչն էլ հանդիսանում է
մանկաբարձական մի շարք բարդությունների պատճառը: Բացի այդ
ժառանգական թրոմբոֆիլիաների այս կամ այն գենը կրող կանանց
մոտ բարձրանում է նաև թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների
ռիսկը:

Քանի որ հղիության մի շարք բարդություններ, հատկապես
գեստոզները, ուղեկցվում են պլացենտան սնող սպիրալ աճ և
անոթների թրոմբոզներով, պարզվել է, որ հեստոզի ռիսկը PAI-1
5G/4G պոլիմորֆիզմը կրող կանանց մոտ 2 անգամ բարձր է 5G/5G
տարբերակի համեմատ, իսկ 4G/4G տարբերակի դեպքում այդ ռիսկը 2
անգամ բարձր է 5G/4G տարբերակի համեմատ [112]: Ահա այս
պատճառով PAI-1 5G/4G պոլիմորֆիզմի ուսումնասիրությունը

բարդացած մանկաբարձական անամնեզի դեպքում (ծանր գեստոզ, պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում, պտղի ներարգանդային քրոնիկ հիպոքսիա, պլացենտայի վաղաժամ հասունացում) դառնում է խիստ անհրաժեշտ: PAI-1 գենի պոլիմորֆիզմի հետազոտություն անհրաժեշտ է կատարել նաև ԱՄԲ ծրագրի նախապատրաստման շրջանում, քանի որ հորմոնալ թերապիան և էստրոգենների բարձր դեղաչափերը բարձրացնում են թրոմբոզների ռիսկը իմպլանտացիայի և պլացենտացիայի հատվածներում: Անոթների պատերի թրոմբոզացությունը ավելի է ակտիվանում, երբ միաժամանակ նշանակվում են նաև գլյուկոկորտիկոիդներ [58]:

Վիժումներով ավարտված հղիությունների դեպքում պլացենտաների մորֆոլոգիական հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել են պլացենտար անոթների թրոմբոզներ և ինֆարկտներ: Նմանատիպ փոփոխություններ հայտնաբերվել են նաև մեռելածնության պարագայում [83]: Սակայն նմանատիպ փոփոխություններ հայտնաբերվել են նաև մեռելածնության այլ դեպքերում, երբ չեն հայտնաբերվել թրոմբոֆիլիաներ [83, 53]: Չայտնի է հոմոցիստեինի տոքսիկ և աթերոզեն ազդեցությունը անոթնորի էնդոթելի վրա, ինչը կարող է հայտնաբերվել նաև արգանդ-պլացենտար հատվածում հղիության ժամանակ [84]:

Բավականին հետաքրքիր տվյալներ են ստացվել Թել-Ավիվի մի խումբ հետազոտողների կողմից: Նրանք նկարագրել են 68 կանանց, որոնց պլացենտաներում հայտնաբերվել են ախտաբանական փոփոխություններ և նրանք ունեցել են մանկաբարձական բարդություններ և հանդիսացել են թրոմբոֆիլիաների կրողներ: Նշված խմբին համեմատել են նման մանկաբարձական բարդություններով, սակայն առանց թրոմբոֆիլիաների կանանց հետ [76]: Նշված բոլոր կանանց մոտ չեն հայտնաբերվել հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ: 32 կանայք ունեցել են թրոմբոֆիլիկ մուտացիաներ, իսկ 36 կանայք ոչ: Ժառանգական թրոմբոֆիլիաներով կանանց մոտ թավիկային ինֆարկտները առավել հաճախ են հանդիպել քան մուտացիա չունեցող կանանց մոտ և կազմել են համապատասխանաբար 72% և

32% [83]: Ստորև բերված աղյուսակ 1 նկարագրված են հեմոստազի համակարգի որոշ ժառանգական խանգարումների և վերարտադրողական կորուստների կապը [83]:

Աղյուսակ 1

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների կապը վերարտադրողական կորուստների հետ (Odds Ratio)

Հեմոստազի համակարգի խանգարման տեսակը	Հղիության կորուստներ	Վիժումներ	Մեռել աճնություն
ATIII անբավարարություն	2.1(1.2-3.6)	1.7(1.0-2.8)	5.2(1.5-18.1)
PC անբավարարություն	1.4(0.9-2.2)	1.4(0.9-2.2)	2.3(0.6-8.3)
PS անբավարարություն	1.3(0.8-2.1)	1.2(0.7-1.9)	3.3(1.0-11.3)
FV Leiden մոլտացիա	1.0(0.6-1.7)	0.9(0.5-1.5)	2.0(0.5-7.7)
Չուղակցված	2.0(0.5-8.1)	0.8(0.2-3.6)	14.3(2.4-86.0)

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և պտղի կորստի համախտանիշի միջև վերջնական կապը պարզելու համար անհրաժեշտ են պրոսպեկտիվ և բազմակենտրոն հետազոտություններ:

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաներ կրող կանանց մոտ հղիության բարդությունների հակակոագուլյանտային կանխարգելումը համարվում է հղիության ընթացքի և ելքի վրա ազդող հնարավոր դրական գործոն: Որոշ երկրներում կանանց հղիության պլանավորման փուլում նշանակվում են ֆոլատի պրեպարատներ՝ պտղի նյարդային խողովակի զարգացման արատների կանխարգելման համար: Կանանց, որոնք նախկինում չեն ունեցել նյարդային խողովակի զարգացման արատներով երեխաներ, խորհուրդ է տրվում ֆոլատի օրեկան 400-500 մգ. դեղաչափը պլանավորվող հղիության ընթացքում և մինչև հղիության 8-րդ շաբաթը: Սա բացատրվում է նրանով, որ բնական սննդային ֆոլատների արդյունավետությունը կարող է քիչ լինել:

1.3 Ժառանգական թրոմբոֆիլ հաների դեպքում հակաթրոմբոտիկ բուժման հայեցակետերը

Ժառանգական թրոմբոֆիլ հաների դեպքում հակաթրոմբոտիկ թերապիան իրականացվում է ամբողջ հղիության ընթացքում և հետծննդյան շրջանում: Հիմնական դեղամիջոցները համարվում են ասպիրինը և ցածրամոլեկուլյար հեպարինները:

Ցածրամոլեկուլյար հեպարինները (միջին մոլեկուլյար զանգվածը 4000-7000 դալտոն) հանդիսանում են բարձր էֆեկտիվությամբ հակաթրոմբոտիկ և թույլ հակամակարդիչ ուղղակի ազդեցությամբ միջոցներ: Ցածրամոլեկուլյար հեպարինները տարբերվում են արտադրման եղանակով, մոլեկուլյար զանգվածով և ակտիվությամբ: Նրանք ցուցաբերում են անհասարակ, արտահայտված և երկարատև հակաթրոմբոտիկ ազդեցություն՝ չազդելով առաջնային հեմոստազի, թրոմբոցիտների ադիզիայի և ագրեգացիայի վրա: Հակամակարդիչ ազդեցությունը առաջին հերթին պայմանավորված է պլազմայի անտիթրոմբինի կապումով և Xa գործոնի արգելակմամբ: Նշված դեղամիջոցներն օժտված են բարձր հակա Xa ակտիվությամբ, աննշան ընկճում են թրոմբինի առաջացումը: Այս ամենի հետ մեկտեղ հնարավոր է համարվում նրանց ազդեցությունը անոթի պատի և ֆիբրինոլիզի համակարգի վրա: Հանդիսանալով թույլ հակակոագուլյանտներ՝ ՑՄՐ կոագուլյացիոն թեսթերի վրա թողնում են աննշան ազդեցություն և օժտված են մինիմալ հեմոռագիկ ազդեցությամբ: Երակային թրոմբոզների կանխարգելման նպատակով օգտագործվող ՑՄՐ պրակտիկորեն չեն ազդում արյունահոսության ժամանակի վրա, արյան մակարդման ժամանակի վրա և ՄԱԹժ վրա: ՑՄՐ ակտիվությունը արտահայտվում է հակա Xa միավորով և ՄԱԹժ միավորներով, ինչն էլ արտահայտում է հակամակարդիչ ազդեցությունը: Հակա Xa միավորը արտահայտում է հակաթրոմբոտիկ ակտիվությունը [7]: Ի տարբերություն ստանդարտ հեպարինի, որի հակա Xa և ՄԱԹժ ակտիվությունների հարաբերությունը կազմում է 1:1, ՑՄՐ դեպքում Xa գործոնի ընկճումը ավելի ուժեղ է արտահայտված

քան նրանց ազդեցությունը ՄԱԹՎ վրա: Նշվածը բերում է ավելի
լավ ազդեցության՝ էֆեկտիվության և տանելիության տեսակետից
և համապատասխանաբար սպասելի հակաթրոմբոտիկ ազդեցության և
արյունահոսության առաջացման ռիսկի համար: Այդ իսկ
պատճառով ՅՄՅ ունեն մի շարք առավելություններ հեպարինի
նկատմամբ, ներառյալ լավացված կենսամատչելիությունը, երկար
կիսատրոհման պարբերությունը, նշանակման հեշտությունը, չի
պահանջվում մոնիտորինգ և ունեն քիչ կողմնակի երևույթներ:
Մարդկանց և կենդանիների շրջանում իրականացված
հետազոտություններն ապացուցել են դրանց տերատոգեն,
ֆետոտոքսիկ ազդեցությունների և ալալոգենտար պատնեշը
հաղթահարելու ունակության բացակայությունը [77]:

Ասպիրինը ընկճում է ցիկլոօքսիգենազան և
անդարձելիորեն արգելակում է արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի
ցիկլոօքսիգենազային ուղին, արգելակում է
պրոստոգլանդինների և թրոմբոքսանի սինթեզը:
Թրոմբոցիտներում թրոմբոքսան A2 մակարդակի իջեցումը բերում
է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի անդարձելի արգելակման և
անոթների որոշակի լայնացման: Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի
արտահայտված ընկճում առաջանում է 30 մգ. դեղաչափից:
Ասպիրինը բարձրացնում է նաև ալալոգենի ֆիբրինոլիտիկ
ակտիվությունը և նվազեցնում է վիտամին K կախյալ մակարդման
գործոնների խտությունը (II, VII, XI, X): Ասպիրինը նաև խթանում է
միզաթթվի դուրսբերումը, քանի որ խանգարում է նրա
ռեաբսորբցիան երիկամի խողովակներում: Ասպիրինի մեծ
դեղաչափերի կիրառումը հղիության առաջին եռամսյակում
կարող է ունենալ տերատոգեն ազդեցություն, ինչը չի
դրսևորվում թերապևտիկ դեղաչափերի դեպքում: Չափի առնելով
օրգանիզմում ասպիրինի կուտակվելու հնարավորությունը, նրա
ընդունումը պետք է դադարեցնել ծննդաբերությունից 6-10 օր
առաջ, քանի որ այն հաղթահարում է ալալոգենտար պատնեշը և կարող
է առաջացնել արյունահոսական բարդություններ մոր և պտղի
մոտ: Բացի այդ ասպիրինի կողմից պրոստոգլանդինսինթետազայի
անդարձելի արգելակման հետևանքով երկարատև ընդունումը

կարող է բերել ստամոքսի էրոզիվ-խոցային փոփոխությունների, ստամոքս-աղիքային արյունահոսությունների, բրոնխալ օբստրուկցիայի, հղիության գերհասության հակման կապված PGE₂ և PGF_{2α} սինթեզի արգելակման հետ, ինչպես նաև կարող է զարգանալ թրոմբոցիտոպենիա: Ասպիրինը մակաբարձական պրակտիկայում նշանակվում է 50-100մգ. դեղաչափերով 14 օր տևողությամբ, կուրսերով: Նման դեղաչափերի պարագայում նկարագրված հակացոլցումները հղիության ընթացքում հաշվի չեն առնվում [7]:

Օրալ հակակոագուլյանտային դեղապատրաստուկները հղիության ժամանակ հազվադեպ են կիրառվում կողմնակի ազդեցությունների պատճառով [45, 52, 51]: Կուրսի նի ածանցյալները ներթափանցում են պլացենտար պատնեշը և հղիության առաջին եռամսյակում առաջացնում են էմբրիոպաթիաներ 4-5% դեպքերում: Օրալ հակակոագուլյանտային պրեպարատները մնում են պահուստում այն դեպքերի համար, երբ ՅՄՀ և հեպարինի էֆեկտիվությունը սահմանափակ է: ՅՄՀ և կուրսի նի ածանցյալները կրճեթով կերակրման ընթացքում հակացոլցված չեն [45]:

ՅՄՀ պարինի պրեպարատների կիրառումը առաջ բերեց մի այնպիսի բարդության առաջացմանը, որը հայտնի է որպես հեպարին-ինդուկցված թրոմբոցիտոպենիա՝ ՅԻԹ: ՅԻԹ հեպարինի կիրառման բավական հաճախ հանդիպող և յուրահատուկ կողմնակի ազդեցությունն է: Պարադոքսալ է, բայց չնայած թրոմբոցիտների քանակի նվազմանը և հեպարինի կիրառմանը նշված սինդրոմով մարդկանց մոտ բարձրանում է թրոմբոզների ռիսկը [109]: ՅԻԹ իմուն միջնորդված խանգարում է, որի ընթացքում հեպարինի կիրառումը բերում է հեպարին կախյալ հակամարմինների առաջացման, որոնք ճանաչում են թրոմբոցիտների գրանուլներում գնտվող թրոմբոցիտար գործոն 4 (PF4) [15]: Այս հակամարմիններն առաջացնում են հիպերկոագուլյացիա, ինչն ապացուցված է in vivo թրոմբինի պրոդուկտների մոլեկուլյար մարկերների մակարդակի բարձրացմամբ [110]: Բացի այդ ՅԻԹ ժամանակ դիտվում է ֆիբրինոգենի մակարդակի նվազում, ինչը

խոսում է տարածուն ներանոթային մակարդան դեկոմպենսացիայի օգտին պացիենտների 5-10% շրջանում [109]: Մակարդան ակտիվացումը տեղի է ունենում թրոմբոցիտների թաղանթի նախակոագուլյանտային փոփոխությունների հետևանքով [107]: Բացի այդ *in vitro* հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ՅԻԹ հակամարմինները առաջացնում են էնդոթելիալ բջիջների և մոնոցիտների կողմից հյուսվածքային գործոնի արտադրության խանգարում [17, 104]: ՅԻԹ տիպիկ կլինիկական դրսևորումն է հանդիսանում թրոմբոցիտների քանակի նվազումը հեպարինի կիրառման 5-10 օրերի ընթացքում [109]: Եթե նշված մեխանիզմները թողարկվում են, ապա թրոմբոցիտների ռիսկը պահպանվում է մի քանի օրերից մինչև մի քանի շաբաթ, չնայած հեպարինի կիրառման դադարեցման [108]: Կանխարգելիչ նպատակներով հակակոագուլյանտների նշանակման հարցը դեռ մնում է անորոշ: Որոշ հեղինակներ խորհուրդ են տալիս հեպարինի կանխարգելիչ կիրառում այն դեպքում, երբ թրոմբոտիկ և/կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդություններն առաջացել են պակաս քան 2 տարի առաջ: Նշված պարագայում խորհուրդ է տրվում երկարատև կիրառումը: Մի շարք հեղինակներ անիմաստ են համարում նման երկարատև հեպարինաթերապիան [56, 67]:

Կանխառն 3-րդ տարբերակը, երբ անամնեզում երակային թրոմբոէմբոլիաներ նշող կանանց իրականացվում է կանխարգելիչ թերապիա ՅՄՅ կամ հեպարինով և միաժամանակ իրականացվում է կլինիկալաբորատոր հսկողություն նշված դեղանյութերի օպտիմալ դեղաչափը որոշելու համար [34, 50]: Թրոմբականխարգելումը ցուցված է այն կանանց, ովքեր ունեն լրացուցիչ ռիսկի գործոններ՝ ճարպակալում, իմմոբիլիզացիա, վիրահատական միջամտություն: Սակայն ըստ որոշ հեղինակների ժամանակակից թրոմբոֆիլիաներով և անամնեզում թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ ունեցող կանանց անհրաժեշտ է իրականացնել թրոմբականխարգելիչ թերապիա հղիության և հետծննդյան 4-6 շաբաթների ընթացքում [77]: M. Kupfermenic et al. (2001) առանց թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանանց մոտ իրականացրել են միայն կլինիկալաբորատոր մոնիթորինգ կամ

թրոմբականխարգելում ՅՄՅ հղիության վերջին շաբաթների և հետծննդյան 2-6 շաբաթների ընթացքում: Բացի այդ թրոմբականխարգելումը խիստ ցուցված է վիրահատական միջամտության ենթարկված կանանց:

Միայն FV Leiden, ինչպես նաև գուգակցված FII G20210A մուտացիաներ կրող կանանց հետազոտությունները ցույց են տվել, որ թրոմբոտիկ բարդությունները հիմնականում առաջանում են գուգակցված մուտացիաների դեպքում և հանդիպում են հետծննդյան շրջանում համեմատած հսկիչ խմբի հետ (41.3% և 9.2%): Այդ իսկ պատճառով հեղինակները խորհուրդ են տվել թրոմբականխարգելումը իրականացնել նշված կանանց մոտ հետծննդյան շրջանում, իսկ FV Leiden հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում ամբողջ հղիության և հետծննդյան շրջանում [77]:

Էլաստիկ բինտերի կիրառումը, որը հատկապես արդյունավետ է խորանիստ երակների թրոմբոզների դեպքում, խորհուրդ է տրվում կիրառել ժառանգական թրոմբոֆիլիաների դեպքում ամբողջ հղիության և հետծննդյան շրջաններում: Ակնհայտ է, որ ժառանգական թրոմբոֆիլիաներով և անամնեզում պտղի կորստի համախտանիշով կանանց մոտ հղիության նորմալ ընթացքի համար անհրաժեշտ է հղիության նախապատրաստում, ինչպես նաև հղիության դեպքում ռացիոնալ բուժում և հետծննդյան շրջանի գրագետ վարում, հեմոստազիոգրամմայի կարգավորում: Ուստի անհրաժեշտ է իրականացնել համալիր հետազոտություններ, որը թույլ կտա մշակել ժառանգական թրոմբոֆիլիաների ֆոնի վրա առաջացող պտղի կորստի համախտանիշով կանանց մոտ հղիության օպտիմալ վարման մարտավարություն, մշակել բուժկանխարգելիչ միջոցներ կախված հայտնաբերված մուտացիայի տեսակից:

ԳԼՈՒԽ2

ՉԵՏԱՉՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Աշխատանքի կլինիկական և Լաբորատոր հետազոտությունները իրականացվել են ՎԱՊՄԳՅԻ բազայի հիման վրա, որտեղ տեղակայված է մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոնը:

Մեր կողմից հետազոտվել են պտղի կորստի համախառն իշոժով 250 կանայք, որոնք 2013-2016թ դիմել են ՎԱՊՄԳՀԻ պրլիկլինիկական ծառայությունն խորհրդատվության համար: Նշված կանանցից առանձնացվել են հիմնական խմբում 90 (36%) կանայք, որոնց մոտ հայտաբերվել են ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հիմնական պրլիմորֆիզմները և 35 կանայք հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացքով ընդգրկվել են ստուգիչ խմբում:

Ընտրության չափանիշը հանդիսացել է ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և պտղի կորստի համախառն իշոժի առկայությունը:

Բոլոր պացիենտներին իրականացվել են հետևյալ հետազոտությունները`

- Անամնեզի մանրակրկիտ ուսումնասիրություն: Ուսումնասիրվել է հղիությունների քանակը, ընդհատման ժամկետները, նախորդ հղիությունների ընթացքը: Ուսումնասիրվել է ժառանգական անամնեզը, բացահայտվել են ընտանիքում թրոմբոզների առկայությունը: Ուսումնասիրվել են նաև կյանքի պայմանները, մասնագիտական վնասակարությունները, աուտոիմուն և այլ սոմատիկ հիվանդությունների առկայությունը, ինչպես նաև կյանքի տարբեր շրջաններում թրոմբոտիկ բարդությունների առկայությունը:
- Իրականացվել է օբյեկտիվ գննում, ուսումնասիրվել է ՄՁԻ, մարմնակառուցվածքը, մազակալ մանտիպը:
- Գինեկոլոգիական գննում` արտաքին սեռական օրգանների լորձաթաղանթի վիճակի գնահատում, հեշտոցի և արգանդի պարանոցի գննում:
- Կոնքի օրգանների սոնոգրաֆիկ հետազոտություն
- Յեմոստագիոլոգիական քննություն
- Արյան քննություն ՅՏՀ հայտնաբերման նպատակով
- Յորմոնալ քննություններ

- Ժառանգական թրոմբոֆիլ իաների հայ տաբերում
- Ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի ակտիվության որոշում

Յետազոտման պլանի մեջ ընգրվել են նաև հեմոստազիոլոգիական ցուցանիշների դինամիկ քննությունը: Կանանց կլինիկական հետազոտությունը ներառել է հետևյալ մեթոդները`

Անամնեստիկ տվյալների մանրակրկիտ ուսումնասիրություն. Առավել մեծ ուշադրություն է դարձվել ժառանգական անամնեսզին` թրոմբոզների, ինֆարկտների, ինսուլտների առկայությունն արյունակից բարեկամների շրջանում մինչև 45 տարեկան հասակը, հղիությունների ընթացքը, հետվիրահատական շրջանների ընթացքը, օրալ հակաթերոմբոտիկների ընդունման հետևանքով առաջացած բարդությունները և այլն: Ուշադրություն է դարձվել մենարխի տարիքին, դաշտանի առանձնահատկություններին, վերարտադրողական ֆունկցիային, հղիությունների քանակը, հղիությունները ընթացքը և ելքը, գինեկոլոգիական հիվանդությունների առկայությունը և իրականացված բուժումները:

Գինեկոլոգիական քննություն. Իրականացվել է կանանց մորֆոլոգիական քննություն` մարմնակառուցվածքի տեսակը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը, ենթամաշկային ճարպային հյուսվածքի կուտակման առանձնահատկությունները, կաթնագեղձերի վիճակը, մազակալման տեսակը: Արգանդի պարանոցի և հեշտոցի պատերի զննումը իրականացվել է բիմանուալ եղանակով, որի ընթացքում գնահատվել է նաև արգանդի չափսերը և կոնսիստենցիան:

Փոքր կոնքի օրգանների ՈՒՁՅ և դոպլերոմետրիա. Իրականացվել է Siemens Soniline G50 սարքի 7.5մհց հաճախականությամբ ինտրավագինալ տվիչի օգնությամբ: Գնահատվել է արգանդի ձևը և չափսերը, էնդոմետրիումի և միոմետրիումի վիճակը, միոմատոզ հանգույցների առկայությունը, ձվարանների կառուցվածքը և չափսերը, կիստաների առկայությունը և այլն: Յղիության ընթացքում սոնոգրաֆիայի միջոցով ուսումնասիրվել է էմբրիոնի կենսունակությունը սրտի աշխատանքի ուսումնասիրման միջոցով, իմպլանտացիայի և պլացենտացիայի առանձնահատկությունները,

ռետրոխորեալ հեմատոմաների առկայությունը, պտղի չափսերի և հղիության ժամկետի համապատասխանությունը: Դոպլերոմետրիայի միջոցով ուսումնասիրվել է \$ետո-ալ ացենտար, արգանդ-ալ ացենտար և միջին ուղեղային զարկերակի արյան հոսքի վիճակը և համապատասխանությունը հղիության ժամկետին:

Հորմոնալ հետազոտություններ. Իրականացվել է կանանց էնդոկրին պրոֆիլը որոշելու նպատակով: Որպես նորմատիվային ցուցանիշներ օգտագործվել են միջին ցուցանիշներ, որոնք ստացված են նորմալ դաշտանային ռիթմով և պահպանված վերարտադրողական \$ուսկցիայով կանանց հետազոտության արդյունքում: Արյան մեջ հորմոնների կոնցենտրացիան որոշվել է ռադիոիմունոլոգիական եղանակով հատուկ ռեակտիվների կիրառմամբ: Հորմոնների կոնցենտրացիան որոշվել է դաշտանային ցիկլի առաջին փուլում և արտահայտվել է միավորների միջազգային համակարգին համապատասխան: Իրականացվել է հետևյալ հորմոնների կոնցենտրացիաների որոշում՝ Լյուտեինիզացնող հորմոն մՄ/մլ (նորմա \$ուլիկոլլյար փուլ -1.1-11.6, օվուլյացիա-17-77, Լյուտեինային փուլ 0-14.7, օրալ հակաբեղմնավորիչներ-0-8, պոստմենոպաուզա 11.3-40), \$ուլիկոլլ պիթանոլ հորմոն մՄ/մլ (նորմա \$ուլիկոլլյար փուլ -2.8-11.3, օվուլյացիա-5.8-21, Լյուտեինային փուլ 1.2-9, օրալ հակաբեղմնավորիչներ-0-4.9, պոստմենոպաուզա 21.7-153), պրոլակտին մՄ/լ (\$ուլիկոլլյար փուլ -98-784, օվուլյացիա-134-975, Լյուտեինային փուլ 104-848,), պրոգեստերոն նգ/մլ (\$ուլիկոլլյար փուլ -0.2-1.5, օվուլյացիա-0.8-3.0, Լյուտեինային փուլ 1.7-27), 17-OH պրոգեստերոն նգ/մլ (\$ուլիկոլլյար փուլ -0.2-1.2, Լյուտեինային փուլ 1.0-3.1), թիրեոտրոպ հորմոն մկՄ/մլ (0.4-4), T3 նմոլ/լ (1.3-2.7), T4 նմոլ/լ (54-156):

Հեմոստազի համակարգի հետազոտությունները ներառել են՝

Թրոմբինային ժամանակի որոշում- իրականացվել է STA Satellite (Stago, France) հեմոստազի ավտոմատ անալիզատորի օգնությամբ: Թեստի իրականացման համար կիրառվում է թրոմբինի ստանդարտ քանակություն, որը խառնվում է հետազոտվող ալազմայի համապատասխան քանակության հետ: Թժ ցույց է տալիս \$իբրինի \$ուսկցիոնալ ակտիվությունը: \$իբրինոգենի մակարդակի 75-100

մգ/մլ նվազման դեպքում նկատվում է թրոմբինային ժամանակի երկարում: Թրոմբինային ժամանակը մեզ հնարավորություն է տալիս գնահատել ու հեմոստազի համակարգի նախակոագուլյանտային օղակը: Թժ մեծացումը կարող է կապված լինել հիպո- և դիսֆիբրինոգենեմիայի հետ, ֆիբրինոգենի և ֆիբրինի դեգրադացիայի հետևանքով առաջացած մասնիկների պարունակության ավելացման հետ, արյան մեջ հեպարինի ավելցուկով, ինչպես նաև ստրեպտոկինազայի կիրառման հետ: Նորածինների մոտ նկատվում է Թժ երկարում: Նորմայում այս ցուցանիշը կազմում է 15-18 վրկ.:

Արյան պլազմայում ֆիբրինոգենի քանակական որոշում. Մեթոդի հիմքում ընկած է թրոմբինի կամ թրոմբոպլաստինի հետ կոագուլյացիոն թեսթը՝ հետագա չորացմամբ և կշռմամբ: Ֆիբրինոգենի քանակի որոշումը նույնպես ցույց է տալիս հեմոստազի համակարգի նախակոագուլյանտային համակարգի վիճակը: Ֆիբրինոգենի բարձր պարունակությունը հաճախ հանդիպում է ՆՏՄ համախտանիշի խրոնիկ տարբերակի դեպքում: Ֆիբրինոգենի քանակի նվազում դիտվում է ՆՏՄ համախտանիշի սուր տարբերակի դեպքում, հիպո և դիսֆիբրինոգենեմիաների դեպքում, ֆիբրինոլիտիկներով և հեպարինով թերապիայի պայմաններում: Նորման կազմում է 2.00-4.00 գ/լ :

Ակտիվացած մասնակի թրոմբոպլաստինային ժամանակ. ԱՄԹժ կիրառվում է արյան պլազմայում մակարդման VIII, IX, X, XI, XII գործոնների պարունակությունը որոշելու համար: Իրականացվում է քրոնոմետրիկ եղանակով՝ կիրառելով աղքատ թրոմբոցիտներով պլազմայի և կաոլին, Էրիտրոֆոսֆատի խառնուրդը: ՄԱԹժ հնարավորություն է ընձեռում գնահատել մակարդման նեքին ուղին: Այն նաև հնարավորություն է տալիս որոշել հակակոագուլյանտների առկայությունը, ինչպես նաև իրականացնել հեպարինաթերապիայի մոնիթորինգ:

ՄԱԹժ նորման տատանվում է 26-36.3 վրկ սահմաններում: Նշված ցուցանիշի մեծացում դիտվում է վերը նշված մակարդման գործոնների անբավարարության հետևանքով: Այս ցուցանիշը

առավել կարևոր է A և B տիպի հեմոֆիլիաների, ինչպես նաև հակահոստակոլիտի դային համախտանիշի ախտորոշման համար:

Պրոթրոմբինային ժամանակի որոշում. Այս ցուցանիշը հնարավորություն է տալիս գնահատել ու մակարդման արտաքին ուղին: Թեսթի հիմքում ընկած է Կվիկի մեթոդը: Կիրառվում է թրոմբոցիտներով հարուստ պլազմա հյուսվածքային թրոմբոպլաստինի ստանդարտ քանակի ավելացմամբ, ինչն ակտիվացնում է մակարդման VII գործոնը: Կիրառվում է նաև *պրոթրոմբինային ինդեքսը*, երբ հետազոտվող նմուշի մակարդման ժամանակը համեմատվում է առողջ դոնորի ցուցանիշի հետ: Նորմայում այս ցուցանիշը կազմում է 90-105%: Նշված թեսթը ցույց է տալիս մակարդման VII, X, V, II գործոնների պարունակությունը:

Ցուցանիշի նվազումը դիտվում է նշված գործոնների սակավության պատճառով, անուղղակի հակակոագուլյանտների կիրառման հետևանքով, վիտամին K կենսասինթեզի խանգարման հետևանքով, ՆՏՄ համախտանիշի առաջընթացի հետևանքով: ՊԺ նորման կազմում է 11-16վրկ:

Միջազգային նորմավորված ցուցանիշը ներդրվել է կլինիկական պրակտիկա ՊԺ թեսթի արդյունքները ստանդարտացնելու նպատակով: Հյուսվածքային գործոն պարունակող ռեագենտ արտադրող ընկերությունները պարտավոր են նշել զգայունության միջազգային ինդեքս տվյալ ռեագենտի համար: Նշված զգայունության ցուցանիշը ցույց է տալիս նշված արտադրանքի ռեագենտի հյուսվածքային գործոնի ակտիվությունը համեմատած ստանդարտ նմուշի: ՄՁի տատանվում է 1.0-2.0 սահմաններում:

AT III-ի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը որոշելու համար կիրառվել է կինետիկ կոլորիմետրիկ եղանակը: Երակային արյունը վերցվել է միջազգային ստանդարտներին համապատասխան, քաղցած վիճակում: Ստացված նմուշը ցենտրիֆուգվել է 15 րոպե 2500 պտույտրոպե արագությամբ: Ցենտրիֆուգված պլազման մնում է կայուն 8 ժամ 18-25 °C պայմաններում: Օգտագործվել են Roche Diagnostics տեստ համակարգերը: Այս մեթոդի հիմքում ընկած է հեպարինի ներկայությամբ ATIII-ի կողմից թրոմբինի չեզոքացումը: ATIII-ի ակտիվությունը որոշվում է պլազմայում ավելացնելով թրոմբինի

ավելցուկ: Թրոմբինի չեզոքացումը տեղի է ունենում ATIII-հեպարին կոմպլեքսի կողմից արյան պլազմայում ATIII քանակին համապատասխան: Մնացած թրոմբինի քանակություները կատալիզում է պարա-նիտրոպլանինի (pNA) ճեղքումը սինթետիկ քրոմոգեն սուբստրատից: Ազատ pNA արսորբցիան, որը որոշվում է 405 նմ միջակայքում, հակադարձ համեմատական է ATIII-ի ակտիվությանը: Գործընթացը տեղի է ունենում հետևյալ սխեմային համապատասխան՝

1. ATIII+հեպարին → ATIII-հեպարին
2. ATIII-հեպարին + թրոմբին → ATIII-հեպարին-թրոմբին + թրոմբին (մնացորդ)
3. Սուբստրատ-pNA + թրոմբին (մնացորդ) → պեպտիդ + pNA

ATIII ցուցանիշը կազմում է 75-125%: Ակտիվության նվազումը կարող է կապված լինել հետևյալ պատճառների հետ՝

- AT քնածին խանգարում
- Լյարդի ցիռոզ, ուռուցք, պլյուրիտիզի հեպատիտ
- Նեֆրոտիկ համախտանիշ՝ 5գ/լ բարձր սպիտամիզում
- Թոքերի կարցինոմա
- ՆՏՄ համախտանիշ
- Բազմաթիվ տրավմաներ, ծանր ծննդաբերություն, ուշ հեստոզներ
- Էստրոգենային պրեպարատների կիրառում, կորտիկոստերոիդների կիրառում
- Լ-ասպարգինազայով բուժում

ATIII ակտիվության բարձրացում նկատվում է հետևյալ դեպքերում՝

- Դաշտանի ընթացքում
- Սուր վիրուսային հեպատիտ, խոլեստազ
- Անաբոլիկ ստերոիդների ընդունում
- Անուղղակի հակակոագուլյանտային թերապիա

PC և PS-ի ակտիվությունները որոշվել են իմունոֆերմենտային եղանակով քրոմոգեն սուբստրատների կիրառմամբ (STAGO, France): Նորմատիվային ցուցանիշները կազմում են 70-140%: Մեթոդի

հիմքում ընկած է PCa կողմից քրոմոզեն սուբստրատի հիդրոլիզը: Այս ընթացքում անջատված pNA ուղիղ համեմատական է PC ակտիվությանը: PC ակտիվանում է, երբ ավելացվում է Agkistrodon contortrix մաքրված թույնը:

PC ցուցանիշը ավելանում է հղիության ժամանակ:

PC և PS ակտիվության նվազում դիտվում է հետևյալ դեպքերում՝

- Ժառանգական անբավարարություն կամ PC անոմալիա
- Նորածինների հեմոռագիկ հիվանդություն
- Լյարդի հիվանդություններ ֆունկցիայի խանգարումով
- ՆՏՄ համախտանիշ
- Նեֆրոտիկ համախտանիշ
- Սուր շնչառական անբավարարության համախտանիշ
- Մենինգոկոկային սեպսիս
- Յեմոդիալիզ
- Լ-ասպարգինազայով բուժում
- Անուղղակի հակակոագուլյանտներով բուժում
- Յետծննդյան և հետվիրահատական շրջան

D-դիմերի որոշումը իրականացվել է իմունաֆերմենտային անալիզի օգնությամբ: Տեստի հիմքում ընկած է պլազմինի ազդեցության տակ ֆիբրինի և ֆիբրինոգենի քայքայումը: D-դիմերը ի տարբերություն այլ մասնիկների առաջանում է միայն ֆիբրինի ֆերմենտատիվ քայքայման արդյունքում, ֆիբրինոլիզի ընթացքում: Նորմալ կազմում է մինչև 500նգ/մլ: Ցուցանիշը նորմայից կարող է բարձրանալ հետևյալ դեպքերում՝

- ՆՏՄ համախտանիշ
- Թրոմբոլիտիկ թերապիա
- Օնկոլոգիական հիվանդություններ
- Ինֆեկցիոն հիվանդություններ
- Լյարդի հիվանդություններ
- Իշեմիկ հիվանդություն
- Մեծ հեմատոմաներ
- 80 տ-ից բարձր տարիք

- Յնդիոն թյոն
- Սրտամկանի ինֆարկտ

Յակաֆոսֆոնիլ իպիդայ ին համախտանիշ իպտորոշոն մը իրականացվել է հակաֆոսֆոնիլ իպիդայ ին հակամարմիններ ՛ G և M դասի հակամարմիններ ի որոշմամբ ստանդարտ իմոնոաֆերմենտայ ին եղանակով և իրականացվել է հակա β -գլիկոպրոտեինայ ին A, M, G դասի հակամարմիններ ի որոշոն մ: Յակակարդիոլ իպինայ ին հակամարմինները աոնտոհակամարմիններ են, որոնք արտադրվոն մ են միտոքոնդրիոն մներ ի թաղանթի կարդիոլ իպինի նկատմամբ: Սակայն նրանք ուղղված են ոչ թե ֆոսֆոնիլ իպիդի նկատմամբ, այլ պլազմենայ ին ապոլիպոպրոտեինի նկատմամբ՝ β -գլիկոպրոտեինի 1 նկատմամբ, որը կապված է կարդիոլ իպինի հետ: Յակաֆոսֆոնիլ իպիդայ ին հակամարմիններ ի տիտրոն տատանվոն մ է 0-10 Մ/մլ սահմաններոն մ: Իրականացվել է IgG և IgM հայտնաբերոն մ: Յակա β -գլիկոպրոտեինայ ին հակամարմիններ ի տիտրը տատանվոն մ է 0-20 ՅՄ/մլ սահմաններոն մ: β -գա 1 50կԴա մոլեկոն լյար գանգվածով պլազմայ ոն մ շրջանառոն մ է 200մգ/մլ քանակոն թյամբ: Շրջանառոն մ է լիպոպրոտեիններ ի հետ և օժտված է հակակոագոն լյանտայ ին ակտիվոն թյամբ: ՅՅՅ դեպքոն մ հակամարմինները ճանաչոն մ են ոչ թե կարդիոլ իպինայ ին անտիգենայ ին դետերմինանտներ ին, այլ β -գա 1 և կարդիոլ իպինի փոխադդեցոն թյան հետնանքով առաջացոն ող կոնֆորմացիոն էպիտոպերը:

Յակաֆոսֆոնիլ իպիդայ ին հակամարմիններ ի պատածին ադդեցոն թյոն նը պայմանավորված է մակարդման կասկադի սպիտակոն ցներ ի ֆոնկցիոնալ ակտիվոն թյան նվազմամբ, ֆիբրինոլիզի ընկճմամբ, էնդոթելիալ բջիջներ ի վնասմամբ, թրոմբոցիտներ ի և մոնոցիտներ ի ակտիվացմամբ:

Ժառանգական թրոմբոֆիլ իաներ ի հայտնաբերոն մ: Ժառանգական թրոմբոֆիլ իաներ ի հիմնական պոլիմորֆիզմներ ի հետազոտոն թյոն նները իրականացվել են պել սպեցիֆիկ պոլիմերազայ ին շղթայական ռեակցիայ ի միջոցով՝ հետազաամալ իկոններ ի հիդրոլիզով համապատասխան ռեստրիկտացիա առաջացոն ող էնդոնոնկլեազայ ով: Գենոմայ ին ԴՆԹ արյան

Նմուշներից անջատվել է ստանդարտ եղանակով K պրոտեինազայի, քլոր-քլորոֆորմային էկստրակցիայի և էթանոլով նստեցման միջոցով: Ալելային տարբերակների իդենտիֆիկացիան իրականացվել է համապատասխան ռեստրիկտացնող Էնդոնուկլեազայի համար ճանաչելի սայտի առկայությամբ ազարոզային գելում Էլեկտրաֆորեզի օգնությամբ: Պրայմերների և ռեստրիկտացնող Էնդոնուկլեազների նկարագրությունը բերվում է ստորև նշված աղյուսակում

Աղյուսակ 2

Պրայմերների և ռեստրիկտացնող Էնդոնուկլեազների
նկարագրություն

Չեսազոտվող գեն	Պրայմերներ	Ռեստրիկտազ
MTHFR C677T	5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGG CA-3' 5'- AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'	Hinfl
PAI-1 4G/5G	5'CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT -3' 5 'TGAAGCTCGTGTTCCCCGCAAT-3'	BsII
F V Leiden	TCT CTT GAA GGA AAT GCC CCA TTA AAG GAC AAA AGT ACC TGT ATT CCA,	MnII
Prothrombin FII G20210A	CAT GCC TTT TCT GTT GTC TTC TAC CTT GCA GGT TGA CGC CCC GGG GCA CTA	HindIII

Նյութի վիճակագրական վերլուծությունը-անամնեստիկ, կլինիկական և լաբորատոր բոլոր տվյալները ենթարկվել են մանրագնահիստարոսպեկտիվ քննության: Ստացված թվային ցուցանիշները մշակվել են վարիացիոն ստատիստիկայի եղանակով: Միջին քառակուսային շեղումը, P գործակիցը, X^2 և Ֆիշերի գործակիցը որոշվել են վիճակագրական մշակման համար նախատեսված համակարգչային GraphPad InStat փաթեթի օգնությամբ: Չափի առնելով այն հանգամանքը, որ պացիենտները անամնեզում

ուևնեցել են ինչպես պտղի կորստի համախտանիշ, այնպես էլ թրոմբոտիկ բարդություններ, հաշվարկվել է նաև հավանականության գործակիցը (Odds ratio): Այս գործակիցը իրենից ներկայացնում է մի խմբում որևէ իրողության հարաբերությունը այդ նույն իրողությանը մյուս խմբում: Այս ցուցանիշի վստահելիության ինտերվալը որոշվում է Katz եղանակով: Ներկայացված աղյուսակները թվային ինֆորմացիայով չձանրաբեռնելու նպատակով նշվում է միայն P գործակիցը:

ԳԼՈՒԽ 3

ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

3.1 Հետազոտված կանանց կլինիկամնեստիկ բնութագիրը

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների և պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում մանկաբարձական գործելակերպի օպտիմալացման նպատակով մեր կողմից հետազոտվել են անամնեզում պտղի կորստի համախտանիշով 250 կանայք, որոնցից 90 (36%) կանանց մոտ հայտնաբերվել են ժառանգական թրոմբոֆիլիաների այս կամ այն պլիմորֆիզմները և/կամ նրանց գուգակցումները: Նշված 90 կանայք ընդգրկվել են հետազոտության հիմնական խմբում: Ստուգիչ խումբը կազմել են 35 կանայք հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացքով:

Հետազոտության ընթացքում իրականացվել է հղիության ընթացքի վրա ազդեցություն ունեցող գործոնների մանրակրկիտ ուսումնասիրություն՝ տարիքը, սոմատիկ հիվանդությունները և տարած վիրահատությունները, ինֆեկցիոն անամնեզը, գինեկոլոգիական անամնեզը, վերարտադրողական անամնեզը, մանկաբարձական անամնեզը և այլն: Ստացված տվյալների համաձայն կանանց տարիքը հիմնական խմբում տատանվում է 20-45 տարեկանի սահմաններում: Կանանց տարիքային բաշխումը երկու խմբերում նկարագրված է ստորև բերվող աղյուսակում:

Աղյուսակ 3

Կանանց տարիքային բաշխումը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

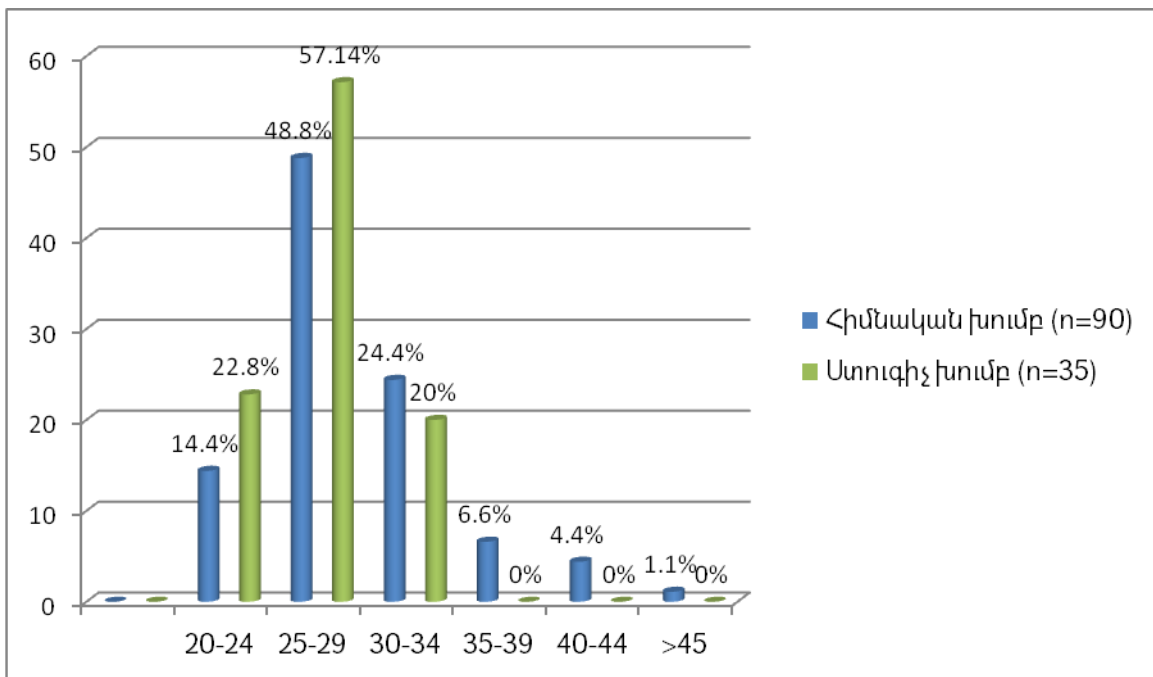
Տարիքը	Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%

20-24	13	14.4	8	22.8
25-29	44	48.8	20	57.14
30-34	22	24.4	7	20
35-39	6	6.6	-	-
40-44	4	4.4	-	-
>45	1	1.1	-	-

$p \leq 0.05$

Գծապատկեր 1

Կանանց տարիքային բաշխումը հիմնական և ստուգիչ խմբերում



Բերված աղյուսակից պարզ է դառնում, որ հիմնական խմբում հետազոտվող կանանց 48.8% կազմել են 25-29 տարեկան կանայք, իսկ հսկիչ խմբում այս տարիքային խումբը կազմել է 57.14%: Հիմնական խմբում 30-34 տարեկան կանանց խումբը կազմել է գրեթե 25%, իսկ ստուգիչ խմբում այս խումբը կազմել է 20%: 20-24 տարիքային խումբը նշված հիմնական և ստուգիչ խմբերում կազմել է 14.4% և 22.8%: 35-39, 40-44 և >45 տարիքային խմբեր չեն եղել ստուգիչ խմբում, իսկ հիմնական խմբում կազմել են համապատասխանաբար 6.6%, 4.4% և 1.1%:

Յետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր կանայք ապրում են միանաման կլիմայական պայմաններում: Սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակների ուսումնասիրությունը չհայտնաբերեց զգալի տարբերություններ: Կանայք հիմնականում տնային տնտեսուհիներ և ծառայողներ են: Մասնագիտական վնասակարություն չի հայտնաբերվել:

Ինֆեկցիոն հիվանդությունների անամեկը բավական տարաբնույթ էր և ստորն բերվում է նշված խմբերում ինֆեկցիոն հիվանդությունների կառուցվածքը:

Աղյուսակ 4

Ինֆեկցիոն հիվանդությունների կառուցվածքը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Նոզոլոգիական բնութագիր	Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ջրծաղիկ	47	52	18	51.4
Կարմրուկ	18	20	4	11.4
Կարմրախտ	9	10	3	8.5
Քուրեշ	8	9	4	11.4
Խրոնիկ տոնզիլիտ	9	10	1	2.8
Թոքաբորբ	8	9	2	5.7
Յեպատիտ A	9	10	4	11.4
Էպիդեմիկ պարոտիտ	11	12	3	8.5
Դիզենտերիա	4	4.5	2	5.7
Կապույտ հազ	6	6.7	2	5.7

p≥0.05

Յետազոտության արդյունքում 2 խմբերում էլ հայտնաբերված է ինֆեկցիոն հիվանդությունների բարձր հաճախականություն: Անամնեստիկ տվյալների հետազոտությունը ցույց է տվել, որ նշված ինֆեկցիոն հիվանդությունները հիմնականում կանայք տարել են մանկական և արևբերտանտ տարիքներում: Բերված

աղյուսակից պարզ է դառնում, որ առավել հաճախ հիմնական խմբում կանայք հիվանդացել են ջրծաղիկով և այս ցուցանիշը կազմել է 52%, իսկ ստուգիչ խմբում 51.4%: Կարմրուկի դեպքերը համապատասխանաբար կազմել են 20% և 11.4%: Յիմնական խմբում խրոնիկ տոնզիլիտը կազմել է 10%, իսկ ստուգիչ խմբում 2.8%: Էպիդեմիկ պարոտիտ հիմնական և ստուգիչ խմբերում հանդիպել է 12% և 8.5% հաճախականությամբ: Սակայն այս ամենի հետ մեկտեղ ինֆեկցիոն ինդեքսը չի գերազանցել ընդհանուր ազգաբնակչության ցուցանիշները: Յետազոտության ընթացքում իրականացվել է նաև նշված կանանց սոմատիկ հիվանդությունների, կրած վիրահատությունների և տրավմաների կառուցվածքի ուսումնասիրություն, որը արտացոլվում է ստորև բերված աղյուսակում:

Աղյուսակ 5

Սոմատիկ հիվանդությունների, վիրահատությունների և տրավմաների կառուցվածքը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Նոզոլոգիական բնութագիր	Յիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ստամոքսաղիքային հիվ-եր	9	10	1	2.8
Միզային հիվանդություններ	6	6.6	3	8.5
Սիրտ-անոթային հիվ-եր	7	7.7	4	11.4
Վահանագեղձի հիվ-եր	17	18.8	2	5.7
Շնչառական հիվանդություններ	7	7.7	2	5.7
Յիպոֆիզի միկրոադենոմա	3	3.3	-	-
Յամակարգային հիվ-եր	2	2.2	-	-
Թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ	3	3.3	-	-
Վիրահատություններ	24	26.6	9	25.7
Տրավմաներ	7	7.7	-	-

$p \leq 0.05$

Բերված աղյուսակից պարզ է դառնում, որ վահանագեղձի հիվանդությունները, որոնք ներակայացված են եղել աուտոիմուն թիրեոիդիտի տեսքով, հիմնական խմբում կազմել են 18.8%, իսկ ստուգիչ խմբում 5.7%: Ստացվում է, որ հիմնական խմբում հիպոթիրեոզը 3.2 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպել քան ստուգիչ խմբում: Հիպոֆիզի միկրոադենոման կամ հիպերպրոլակտինեմիան հիմնական խմբում կազմել է 3.3%, իսկ ստուգիչ խմբում այն ընդհանրապես չի հայտնաբերվել: Թրոմբոէմբոլիկ բարդությունները հիմնական խմբում կազմել են 3.3%, իսկ ստուգիչ խմբում չեն հայտնաբերվել: Հայտնի է, որ կնոջ օրգանիզմի վերարտադրողական ֆունկցիայի հայելին հանդիսանում է դաշտանային պարբերաշրջանի բնույթը, որի հետազոտության արդյունքները բերվում են հաջորդաղյուսակում:

Աղյուսակ 6

Դաշտանային ֆունկցիաբնութագիրը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Ցուցանիշներ		Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
		Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Մենարխեի տարիքը	9-11	2	2.2	-	-
	12-14	86	95.5	35	100
	>15	2	2.2	-	-
Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորման տևողությունը	անմիջապես	29	32.2	13	37.1
	1տ. ընթացքում	39	43.3	15	42.8
	>1տ. ավել	15	16.6	6	17.1
	Չի կարգավորվել	7	7.7	1	2.8
Դաշտանի տևողությունը	3-4	44	48.8	20	57.1
	5-6	36	40	14	40
	>7	3	3.3	-	-

Դաշ տանայ ին ցիկլի տևողությունը	23-25	4	4.4	-	-
	26-28	33	36.6	16	45.7
	29-34	44	48.8	18	42.8
	>35	2	2.2	-	-
Դաշ տանի բնույթը	նորմալ	68	75.5	33	94.2
	առատ	6	6.7	-	-
	քիչ	9	10	1	2.9
	Պերիմենստրուալ արտադրություն	5	5.5	-	-
Դիսմենորեա		14	15.5	7	20

$p \leq 0.05$

Բերված աղյուսակից պարզ է դառնում, որ մենարխեն երկու խմբերում էլ հիմնականում սկսվել է 12-14 տարեկանում: Այս ցուցանիշը հիմնական խմբում կազմել է 95.5%, իսկ ստուգիչ խմբում 100%: Հիմնական խմբի 2 կանանց մոտ մենարխեն նկատվել է >15 բարձ տարիքում: Դաշ տանայ ին ֆունկցիան կարգավորվել և հաստատվել է անմիջապես հիմնական խմբի 32.2% կանանց մոտ և ստուգիչ խմբի 37.1% կանանց շրջանում: Դաշ տանայ ին ֆունկցիայի կարգավորումը և հաստատումը տևել է 1 տարի հիմնական խմբի կանանց 43.3% մոտ և ստուգիչ խմբի կանանց 42.8% կանանց մոտ: Դաշ տանայ ին ֆունկցիայի կարգավորումը տևել է 1տավել հիմնական խմբի 16.6% կանանց մոտ և ստուգիչ խմբի 17.1% կանանց մոտ: Դաշ տանայ ին ցիկլը չի կարգավորվել հիմնական խմբի 7 (7.7%) և ստուգիչ խմբի 1 (2.8%) կանանց մոտ: Դաշ տանի տևողությունը 3-4 օր կազմել է հիմնական խմբի կանանց 48.8% և ստուգիչ խմբի կանանց 57.1%: 5-6 օր տևողությամբ դաշ տանի հաճախականությունը երկու խմբում էլ նույն ցուցանիշն է կազմել՝ 40%: 7 օրից ավել տևողությամբ դաշ տան հանդիպել է միայն հիմնական խմբի 3(3.3%) կանանց մոտ: Դաշ տանայ ին ցիկլի տևողությունը 23-25 օր հանդիպել է միայն հիմնական խմբի 4(4.4%) կանանց մոտ: Դաշ տանայ ին ցիկլի տևողությունը 26-28 օր հիմնական և ստուգիչ խմբերում կազմել է համապատասխանաբար 36.6% և 45.7%: 29-34 օր տևողությունը

հայ տնաբերվել է հիմնական խմբի 48.8% կանաց շրջանում և 42.8% ստուգիչ խմբի կանանց մոտ: 35 օրից ավել տևողությամբ պարբերաշրջան հանդիպել է միայն հիմնական խմբի 2 (2.2%) կանանց մոտ: Դաշտանի բնույթը նորմալ է եղել հիմնական խմբի 75.5% և ստուգիչ խմբի 94.2% կանանց մոտ:

Առատ դաշտան հանդիպել է միայն հիմնական խմբի 6 (6.7%) կանանց մոտ: Դաշտանի բնույթը քիչ է եղել հիմնական խմբի 10% և ստուգիչ խմբի 2.9% կանանց շրջանում: Պերիմենստրուալ արտադրություն նկատվել է միայն հիմնական խմբի 5 (5.5%) կանանց մոտ: Դիսմենորեանշել են հիմնական խմբի 15.5% կանայք և ստուգիչ խմբի 20% կանայք:

Յետագոտության ընթացքում իրականացվել է նաև գինեկոլոգիական անամնեզի մանրակրկիտ հետազոտություն: Յիմնական և ստուգիչ խմբերում գինեկոլոգիական հիվանդությունների վերաբերյալ տվյալները բերված են աղյուսակում:

Աղյուսակ 7

Գինեկոլոգիական անամնեզի կառուցվածքը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Նոզոլոգիական բնութագիր	Յիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա	6	6.6	5	14.2
Խրոնիկ Էնդոմետրիտ	3	3.3	1	2.9
Սալպինգոօֆորիտ	4	4.4	1	2.9
Արտաքին սեռական Էնդոմետրիոզ	2	2.2	1	2.9
Էնդոմետրիոլմի հիպերպլազի	7	7.7	2	5.71
Ձվարանի կիստա	16	17.7	1	2.9
Ադրենոգենիտալ համ.	5	5.5	1	2.9
Առաջնային չբերություն	4	4.4	1	2.9
Երկրորդային չբերություն	4	4.4	-	-
Արական չբերություն	1	1.1	2	5.71

Արգանդի բնածին արատ	3	3.3	1	2.9
Արգանդի ձեռքբերովի արատ	1	1.1	-	-
Արգանդի միոմա	9	10	1	2.9
ՁՊՅ	4	4.4	-	-
Գինեկ. վիրահատություններ	5	5.5	-	-
Ներարգանդային գործողություններ	10	11.1	-	-

p ≤ 0.05

Չամաճայն ստացված տվյալների արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա հայտնաբերվել է հիմնական խմբի 6.6% մոտ, իսկ ստուգիչ խմբում այն կազմել է 2.1 անգամ ավելի շատ՝ 14.2%: Խրոնիկ էնդոմետրիտի ցուցանիշը կազմել է համապատասխանաբար 3.3% և 2.9%:

Սալպինգոֆորիտի հաճախականությունը կազմել է 4.4% և 2.9%: Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզը՝ ձվարանի էնդոմետրիոիդ կիստան հանդիպել է հիմնական և ստուգիչ խմբերում 2.2% և 2.9%: Էնդոմետրիոմի հիպերպլազիան հանդիպել է հիմնական խմբի 7.7% և ստուգիչ խմբի 5.71% կանանց շրջանում: Ձվարանի կիստան հանդիպել է համապատասխանաբար 17.7% և 2.9% հաճախականությամբ:

ԱԳՅ հանդիպել է 5.5% և 2.9% հաճախականությամբ: Առաջնային և երկրորդային չբերությունները հանդիպել են հիմնական խմբում 4.4% հաճախականությամբ, իսկ արական չբերությունը ստուգիչ խմբում կազմել է 5.71%: 3.5 անգամ հաճախ է հանդիպել հիմնական խմբում արգանդի միոման՝ կազմելով 10%: Ներարգանդային գործողություններ հանդիպել են միայն հիմնական խմբում կազմելով 10%: Արգանդի ձեռքբերովի արատներ, ներարգանդային գործողություններ, ՁՊՅ, ձվարանների և արգանդի վիրահատություններ հանդիպել են միայն հիմնական խմբում:

Չետազոտության կարևոր մասերից է հանդիսանում վերարտադրողական ֆունկցիայի ուսումնասիրությունը: Նշված ուսումնասիրությունը իրականացվել է երկու խմբերում և ստացվել են հետևյալ տվյալները՝

Աղյուսակ 8

Վերարտադրողական ֆունկցիան հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Հղիության օրերի քանակը	Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
1	22	24.4	10	28.5
2	33	36.6	14	40
3	27	30	9	25.7
4	7	7.8	2	5.7
5	1	1.1	-	-

p≥0.05

Աղյուսակից երևում է, որ հղիության օրերի առավելագույն քանակը կազմել է 5: Անամնեզում 1 հղիության օրը հանդիպել է հիմնական խմբի կանանց 24.4% մոտ, իսկ ստուգիչ խմբում այն կազմել է 28.5%: Առավել հաճախ հանդիպել է 2 հղիության օրեր և այն էլ ստուգիչ խմբում կազմելով 40%, իսկ հիմնական խմբում այս ցուցանիշը կազմել է 36.6%: 3 հղիության օրեր անամնեզում նշել են հիմնական խմբի 30% և ստուգիչ խմբի 25.7% կանայք: 4 հղիության օրեր հանդիպել են համապատասխանաբար 7.8% և 5.7% հաճախականությամբ: 5 հղիության օրեր նշել է միայն հիմնական խմբի 1 կին:

Հետազոտության ընթացքում իրականացվել է նաև վերարտադրողական անամնեզի մանրակրկիտ ուսումնասիրություն:

Ուսումնասիրվել են վերարտադրողական կորուստների տեսակները, ժամկետները, ինչպես նաև հղիության և հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունները:

Ստորև բերված աղյուսակում և գրաֆիկական պատկերում կտեսնենք վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները հիմնական և ստուգիչ խմբերում:

Աղյուսակ 9

Վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները հիմնական և ստուգիչ խմբերում

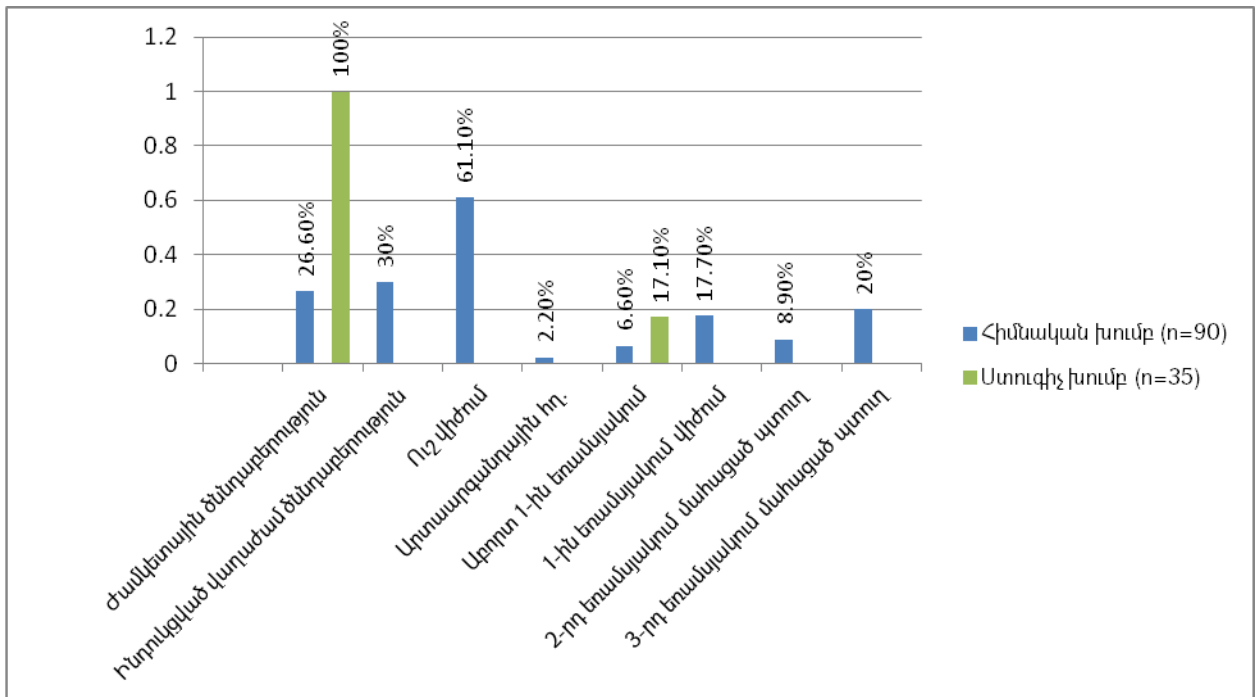
Վերարտադրողական անամնեզ	Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%

Ժամկետային ծննդաբերություն	24	26.6	35	100
Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություն	27	30	-	-
Ուշ վիժում	55	61.1	-	-
Արտաարգանդային հղիություն	2	2.2	-	-
Աբորտ 1-ին եռամսյակում	6	6.6	6	17.1
1-ին եռամսյակում վիժում	16	17.7	-	-
2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	8	8.9	-	-
3-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	18	20	-	-

p≤0.05

Գծապատկեր 2

Վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները հիմնական և ստուգիչ խմբերում



Աղյուսակից պարզ է դառնում, որ առավել հաճախ հանդիպող վերարտադրողական կորուստը հանդիսացել է ուշ վիժումը և այս ցուցանիշը հիմնական խմբում կազմել է 61.1%:

Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունը կապված մանկաբարձական բարդությունների հետ, ինչպիսին են ծանր աստիճանի արտեկլամպսիան, ՆՏԴՎՄԾ և այլն, կազմել է 30%: 3-րդ եռամսյակում մահացած պտղի հաճախականությունը հիմնական խմբում կազմել է 20%, իսկ 2-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը կազմել է 8.9%:

Ժամկետային ծննդաբերությունն նշել են հիմնական խմբի 26.6% կանայք: Ստուգիչ խմբում 1-ին եռամսյակում արորտների ցուցանիշը կազմել է 17.7% և նշված արորտները իրականացվե են դեղորայքային ճանապարհով առանց ներարգանդային գործողությունների:

Մանկաբարձական անամնեզը ներկայացված է ստորև բերված աղյուսակում

Աղյուսակ 10

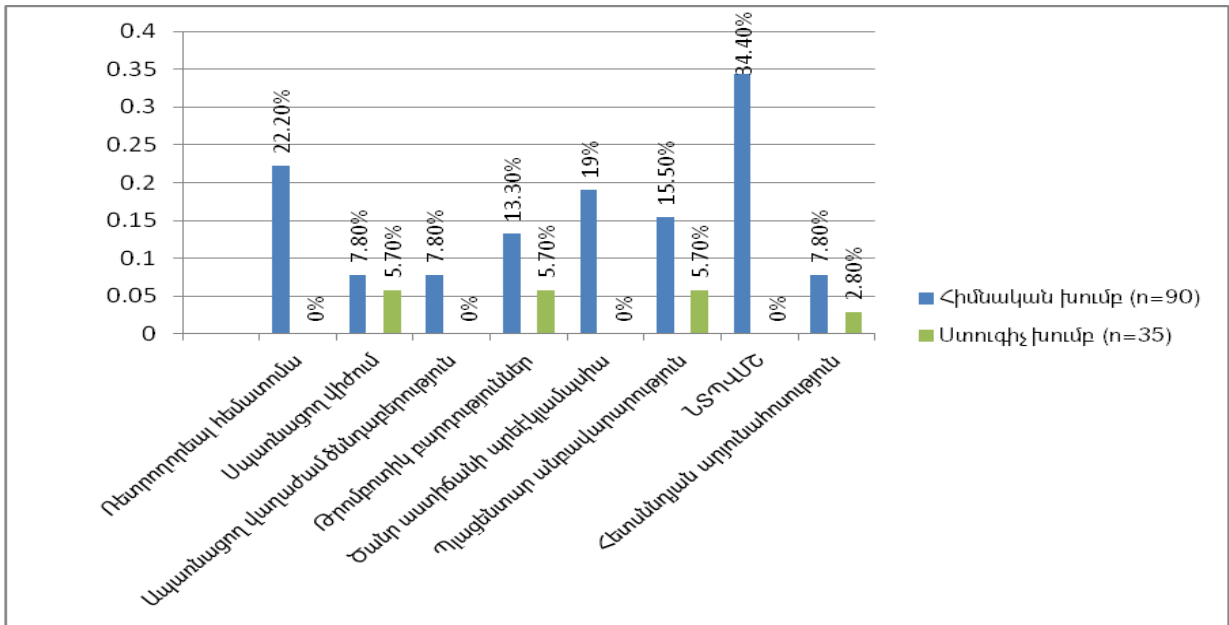
Մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Մանկաբարձական անամնեզ	Հիմնական խումբ (n=90)		Ստուգիչ խումբ (n=35)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	20	22.2	-	-
Սպառնացող վիժում	7	7.8	2	5.7
Ասպառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	7	7.8	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	12	13.3	2	5.7
Ծանր աստիճանի արտեկլամպսիա	17	19	-	-
Պլացենտար անբավարարություն	14	15.5	2	5.7
ՆՏԴՎՄԾ	31	34.4	-	-
Չետձննդյան	7	7.8	1	2.8

p≤0.05

Գծապատկեր 3

Մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները հիմնական և ստուգիչ խմբերում



Բերված գրաֆիկական պատկերում ակնհայտ է դառնում, որ հիմնական խմբում առավել հաճախ հանդիպող մանկաբարձական բարդությունը հանդիսանում է ՆՏԴՎՄՇ և կազմում է 34.4%:

Հղիության վաղ ժամկետներում հիմնական խմբում 22.2% հայտնաբերվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա: Սպառնացող վիժումները և ապառնացող ծննդաբերությունը կազմել են նույն ցուցանիշը՝ 7.8%: Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիան հիմնական խմբում կազմում է 19%, իսկ պաթենտար անբավարարությունը 15.5%: Հետծննդյան արյունահոսություն հիմնական խմբում հանդիպել է 7.8% կանանց մոտ, իսկ ստուգիչ խմբում այն կազմել է 2.8%:

3.1. Գեղային արլիմորֆիզմների ուսումնասիրությունը ԴԿԳ կանանց մոտ

Հետազոտության ընթացքում հիմնական խմբի 90 կանանց մոտ հայտնաբերվել են հեմոստազի համակարգի խանգարումներ առաջացնող այս կամ այն գենի արլիմորֆիզմներ, հայտնաբերվել են նշված արլիմորֆիզմների գուգակցումներ, ինչպես նաև նշված գենետիկ մուտացիաների գուգակցումը ՀՖՀ-ի և ֆիզիոլոգիական

հակակոագուլյան տային համակարգի անբավարարության հետ: Յիմնական խմբում պատկերը հետևյալն է՝

Աղյուսակ 11

Յիմնական խմբում գենային պոլիմորֆիզմների կառուցվածքը

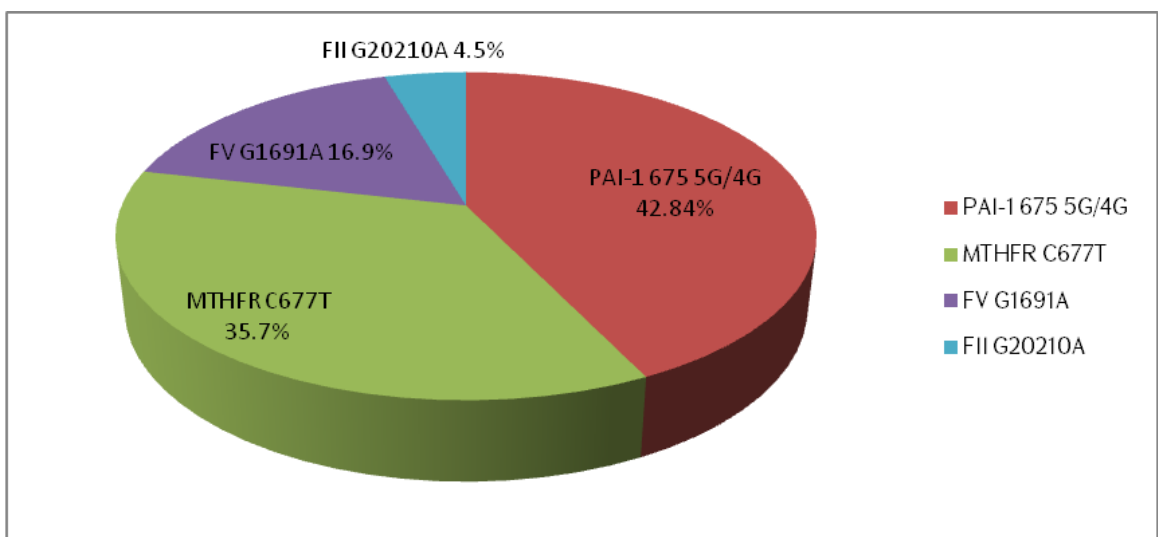
Գենային պոլիմորֆիզմ	+/-		+/+	
	Բ.Թ	%	Բ.Թ	%
PAI-1 675 5G/4G	28	25	20	17.8
MTHFR C677T	30	26.7	10	9
FV G1691A	15	13.4	4	3.5
FII G20210A	4	3.5	1	0.9

$p \geq 0.05$

Ստորև բերված գրաֆիկական պատկերում ցուցադրված է մեր կողմից հետազոտված ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հանդիպման հաճախականությանը հիմնական խմբի 90 կանանց շրջանում:

Գծապատկեր 4

Յիմնական խմբում գենային պոլիմորֆիզմների կառուցվածքը

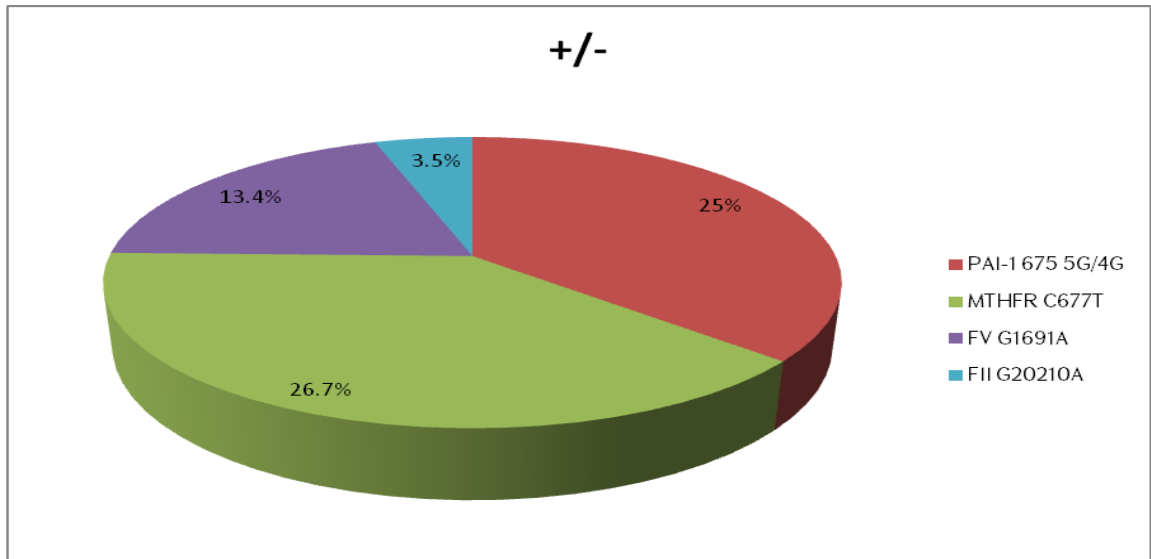


Բերված պատկերից ակնհայտ է դառնում, որ մեր կողմից հետազոտված կանանց շրջանում գերակշռել է PAI-1 675 5G/4G մուտացիան և կազմել է 42.8%: Յանդիպման հաճախականությամբ հաջորդ տեղը զբաղեցնում է MTHFR C677T և կազմում է 35.7%: FV G1691A կազմում է 16.9%, իսկ FII G20210A կազմում է ընդամենը 4.5%: Յաջորդ գրաֆիկական պատկերներում բերվում են նշված գենային պոլիմորֆիզմների

հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակների հանդիպման հաճախականությունը:

Գծապատկեր 5

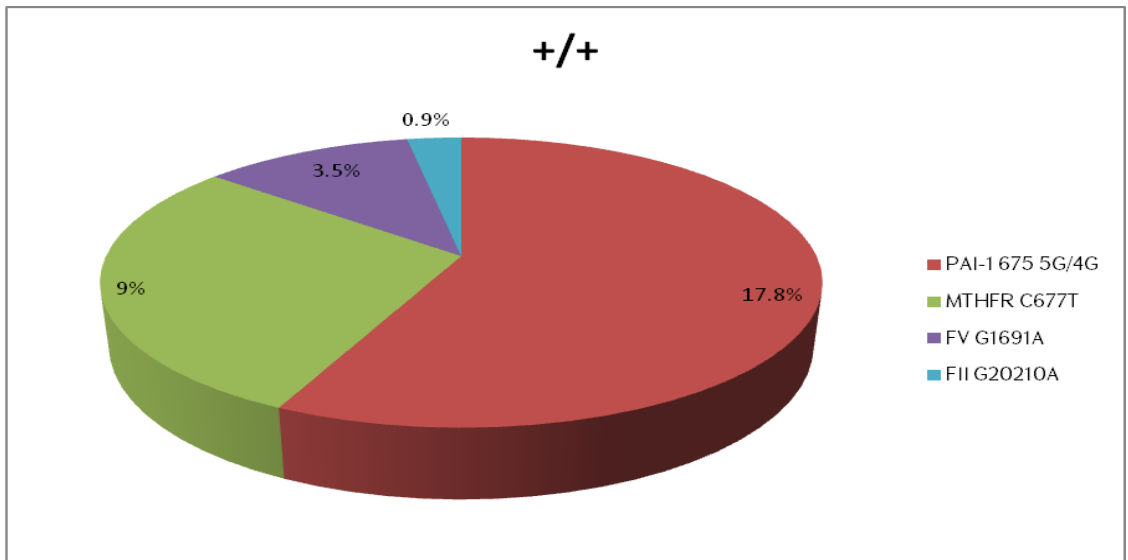
Հետերոզիգոտ մուլտացիաների կառուցվածքը հիմնական խմբում



Բերված պատկերից երևում է, որ առավել հաճախ հանդիպողը հանդիսացել է MTHFR C677T հետերոզիգոտ տարբերակը և այս ցուցանիշը կազմել է 26.7%: Հաջորդը հանդիպման հաճախականությամբ հանդիսացել է PAI-1 675 5G/4G հետերոզիգոտ տարբերակը՝ կազմելով 25%: FV G1691A և FII G20210A հետերոզիգոտ տարբերակները հանդիպել են համապատասխանաբար 13.4% և 3.5% հաճախականությամբ:

Գծապատկեր 6

Հոմոզիգոտ մուլտացիաների կառուցվածքը հիմնական խմբում



Բերված գրաֆիկական պատկերում արտացոլված է նշված գենային մուտացիաների հոմոզիգոտ տարբերակների հանդիպման հաճախականությունը հիմնական խմբի 90 կանանց մոտ: Ակնհայտ է, որ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում առավել հաճախ հանդիպել է PAI- 675 4G/4G տարբերակը և կազմել է 17.8%: MTHFR C677T հոմոզիգոտ տարբերակը կազմել է 9%: FV G1691A և FII G20210A հոմոզիգոտ տարբերակները հանդիպել են համապատասխանաբար 3.5% և 0.9% հաճախականությամբ:

Բացի նշված գենային պոլիմորֆիզմների հետազոտությունից իրականացվել է նաև ՅՅՅ և ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի հետազոտություն: Մասնավորապես իրականացվել է ATIII, PC, PS ակտիվության որոշում, իսկ ՅՅՅ հայտնաբերման նպատակով իրականացվել է հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների G և M դասերի տիտրի որոշում, ինչպես նաև anti β2GP1 (A,M,G) որոշում: Հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է ATIII ակտիվության նվազում 9 կանանց մոտ, PC/S ակտիվության անբավարարություն հայտնաբերվել է 10 կանանց շրջանում: ՅՅՅ հայտնաբերվել է հիմնական խմբի 90 կանանցից 5-ի մոտ: Ստուգիչ խմբում ՅԿՅ չի հայտնաբերվել, իսկ ATIII և PC/S ակտիվության նվազում հանդիպել է մեկական կանանց մոտ: Վերը նկարագրվածը բերվում է հաջորդիվ ներկայացվող աղյուսակում և գրաֆիկական պատկերում:

Աղյուսակ 12

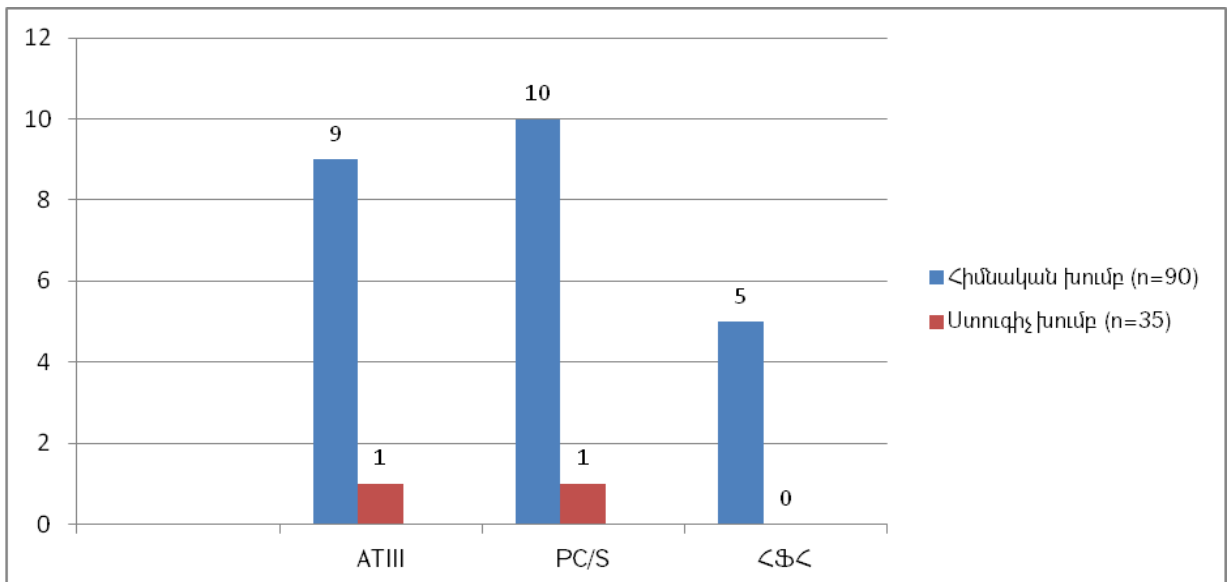
Հիմնական ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի անբավարարությունը հիմնական և ստուգիչ խմբերում

Ցուցանիշ	Հիմնական խումբ (n=90)	Ստուգիչ խումբ (n=35)
	Բացարձակ թիվ	Բացարձակ թիվ
ATIII	9	1
PC/S	10	1
ՀՖՀ	5	-

p≥0.05

Գծապատկեր 7

Հիմնական ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի անբավարարությունը հիմնական և ստուգիչ խմբերում



ՀՖՀ հիմնական խմբում հանդիպել է հետևյալ մոլեկուլային տեսիլների գույքակցմամբ`

- ՀՖՀ + FV G1691A +/+
- ՀՖՀ + MTHFR C677T +/- (2)
- ՀՖՀ + PAI-1 5G/4G +/+ +FII G202010A +/-
- ՀՖՀ + PAI-1 5G/4G +/- + FV G1691A +/-

PC/S պակասության նվազումը հանդիպել է հիմնական խմբում հետևյալ գույքակցումներով`

- PC/S + FV G1691A +/- (2)

- PC/S + MTHFR C677T +/-
- PC/S + MTHFR C677T +/+
- PC/S + PAI-1 5G/4G +/+ (4)
- PC/S + MTHFR C677T +/- + FII G202010A +/-
- PC/S + PAI-1 5G/4G +/- + MTHFR C677T +/-

AT III ակտիվությունը նվազում է հանդիպել է հետևյալ գույքակցումներով`

- AT III + FV G1691A +/- (2)
- AT III + MTHFR C677T +/- (2)
- AT III + MTHFR C677T +/+
- AT III + PAI-1 5G/4G +/+ (2)
- AT III + PAI-1 5G/4G +/-
- AT III + FII G202010A +/-

Մեր կողմից իրականացվել է հեմոստազի համակարգի յուրաքանչյուր ժառանգական խանգարման ազդեցության ուսումնասիրությունը վերարտադրողական կորուստների վրա, կորուստների ժամկետների վրա, հղիության և հետծննդյան շրջանի ընթացքի առանձնահատկությունների վրա:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել են կլինիկա-անամնեստիկ և վերարտադրողական տվյալները կախված թրոմբոֆիլիայի ժառանգման գենոտիպից, նրանց գույքակցումից, ինչպես նաև ՅՅՅ և Ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի ակտիվության խանգարման հետզուգուցումից:

3.2. Իզոլացված MTHFR C677T գենի մոլտացիայի կանանց անամնեստիկ, հղիության, հետծննդյան շրջանի առանձնահատկությունների ուսումնասիրություն և բուժման օպտիմալ սցենար

Իզոլացված MTHFR C677T մոլտացիայի հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակները հայտնաբերվել են հիմնական խմբի 90 կանանցից 27-ի (30%) մոտ: Հոմոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 10 (37%) կնոջ մոտ, իսկ հետերոզիգոտ տարբերակը 17(63%) կնոջ մոտ: Այլ գենային մոլտացիաների հետզուգուցումը հանդիպել է 13 (14.5%)

կնոջ մոտ: Այս բաժնում նկարագրված են միայն իզոլացված հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ MTHFR C677T մուտացիա կրող կանանց ուսումնասիրության արդյունքները:

Ստորև բերված աղյուսակում ցուցադրված է MTHFR C677T հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակը կրող կանանց տարիքային վերաբաշխումը

Աղյուսակ 13

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց տարիքային վերաբաշխում

Տարիքը	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
20-24	2	11.8	2	20
25-29	10	58.9	4	40
30-34	4	23.5	3	30
35-39	1	5.9	1	10
40-44	-	-	-	-
>45	-	-	-	-

$p \leq 0.05$

Բերված աղյուսակից երևում է, որ 20-24 տարիքային խմբի կանանց մոտ հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակները կազմել են 20% և 11.8%: 25-29 տարիքային խմբում հետերոզիգոտ տարբերակը գերակշռում է և կազմում է 58.9%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 40%: 30-34 տարիքային խմբում հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 23.5%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 30%: 35-39 տարիքային խմբերում այս ցուցանիշները կազմել են 5.9% և 10%: 40-44 և >45 տարիքային խմբերում իզոլացված MTHFR C677T մուտացիա չի հայտնաբերվել:

Նշված խմբի կանանց ինֆեկցիոն անամնեզը ներկայացված է հետևյալ աղյուսակում

Աղյուսակ 14

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց ինֆեկցիոն անամնեզի կառուցվածքը

Նոզոլ ոգիական բնութագիր	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ջրծաղիկ	9	53	7	70
Կարմրուկ	2	11.8	1	10
Կարմրախո	3	17.6	-	-
Քութեշ	2	11.8	1	10
Խրոնիկ տոնզիլիտ	1	5.9	2	20
Թոքաքորբ	1	5.9	1	10
Յեպատիտ A	2	11.8	-	-
Էպիդեմիկ պարոտիտ	2	11.8	1	10
Դիզենտերիա	2	11.8	-	-
Կապույտ հազ	-	-	1	10

$p \leq 0.05$

Բերված աղյուսակից պարզ երևում է, որ հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց մոտ գերակշռել է ջրծաղիկը և ցուցանիշը համապատասխանաբար կազմել է 53% և 70%: Կարմրախո, հեպատիտ A, դիզենտերիա հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ տարբերակը կրող կանանց շրջանում և ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 17.6%, 11.8% և 11.8%: Իսկ կապույտ հազը հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց շրջանում և կազմել է 10%: Կարմրուկը հանդիպել է 11.8% և 11% հաճախականությամբ: Թոքաքորբի ցուցանիշը կազմել է 5.9% և 10%: Քութեշը հանդիպել է 11.8% հաճախականությամբ հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց շրջանում և 10% հոմոզիգոտ տարբերակով կանանց մոտ: Էպիդեմիկ պարոտիտը հանդիպել է 11.8% և 10% հաճախականությամբ: Իսկ խրոնիկ տոնզիլիտ հանդիպել է հոմոզիգոտ տարբերակով կանանց 20% և հետերոզիգոտ տարբերակով կանանց 5.9% շրջանում:

Ուսումնասիրվել են նաև իզոլացված MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակը կրող կանանց սոմատիկ

հիվանդությունները, կրած վիրահատությունները, տրավմաներ, որոնք ներկայացվում են առյուծակուսում

Աղյուսակ 15

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտև հոմոզիգոտմուտացիայով կանանց սոմատիկ հիվանդությունների, վիրահատությունների և տրավմաների կառուցվածքը

Նոզոլոգիական բնութագիր	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ստամոքսաղիքային հիվանդություններ	-	-	1	10
Միզային հիվանդություններ	1	5.9	-	-
Սիրտ-անոթային հիվանդություններ	-	-	-	-
Վահանագեղձի հիվանդություններ	2	11.8	3	30
Շնչառական հիվանդություններ	-	-	2	20
Հիպոֆիզի միկրոադենոմա	-	-	1	10
Համակարգային հիվանդություններ	2	11.8	0	-
Թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ	-	-	-	-
Վիրահատություններ	4	23.5	-	-
Տրավմաներ	3	17.6	1	10

p≥0.05

Աղյուսակ 16

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտև հոմոզիգոտմուտացիայով կանանց դաշտնային ֆունկցիայի առանձնահատկությունները

Ցուցանիշներ	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%

Մենարխիտարիքը	9-11	-	-	-	-
	12-14	16	94.1	10	100
	>15	1	5.9	-	-
Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորման տևողությունը	անմիջապես	5	29.4	2	20
	1տ. ընթացքում	8	47	6	60
	>1տ. ավել	2	11.8	1	10
	Չի կարգավորվել	2	11.8%	1	10
Դաշտանի տևողությունը	3-4	6	35.3	4	40
	5-6	8	47	4	40
	>7	1	5.9	1	10
Դաշտանային ցիկլի տևողությունը	23-25	1	5.9	1	10
	26-28	4	23.5	5	50
	29-34	10	5.9	3	30
	>35	-	-	-	-
Դաշտանի բնույթը	նորմալ	12	70.6	7	70
	առատ	1	5.9	1	10
	քիչ	1	5.9	1	10
	Պերիմենստրուալ արտադրություն	1	5.9	-	-
Դիսմենորեա		2	11.8	-	-

$p \leq 0.05$

Ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ վիրահատություններ և համակարգային հիվանդություններ հանդիպել են միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում և կազմել են 23.5% և 11.8%: Ստամոքսաղիքային համակարգի և շնչառական համակարգի հիվանդություններ հանդիպել են միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ և կազմել են 10% և 20%: Չիարֆիզի միկրոադենոմա կամ հիպերպրոլակտինեմիա հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ և կազմել է 20%: Վահանագեղձի հիվանդությունները կազմել են համապատասխանաբար

11.8% և 30%: Տրավմաները հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակների դեպքում հանդիպել են համապատասխանաբար 17.6% և 10% հաճախականությամբ: Ուսումնասիրվել են նաև իզոլացված MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակը կրող կանանց մենարխեի տարիքը, դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորումը, դաշտանի տևողությունը, դաշտանային պարբերաչափանի տևողությունը, դաշտանի բնույթը: Ստացված արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 16-ում:

Բերված աղյուսակից երևում է, որ երկու խմբերում էլ մենարխեի տարիքը հիմնականում հանդիսացել է 12-14 տարեկանը և նշված ցուցանիշը հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ խմբերում կազմել է 94.1% և 100%: Հետերոզիգոտ խմբում 1 հոգու մոտ մենարխեն նկատվել է >15 տարիքում: Դաշտանային ֆունկցիան կարգավորվել և հաստատվել է հիմնականում 1 տարվա ընթացքում: Այս ցուցանիշը կազմել է հետերոզիգոտ խմբում 47%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց խմբում 60%: Դաշտանային ֆունկցիան անմիջապես կարգավորվել է հետերոզիգոտ մուտացիայով 5 (29.4%) կանանց մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով 2 (20%) կնոջ մոտ: Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորումը տևել է 1 տարուց ավելի հետերոզիգոտ մուտացիայով 2 (11.8%) կնոջ մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով 1 (10%) կնոջ մոտ: Դաշտանային ֆունկցիան չի կարգավորվել հետերոզիգոտ մուտացիայով 2 (11.8%) կնոջ մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով 1 (10%) կնոջ մոտ: Դաշտանի տևողությունը 3-4 օր MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ հանդիպել է 35.3%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ 40%: Դաշտանի տևողությունը 5-6 օր կազմել է համապատասխանաբար 47% և 40%, >7 օրից հանդիպել է 5.9% և 10% հաճախականությամբ: Դաշտանային ցիկլի տևողությունը առավել հաճախ գտվել է 26-28 օր հատվածում: Այս ցուցանիշը հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ կանանց շրջանում կազմել է 23.5% և 50% համապատասխանաբար: Դաշտանային ցիկլի տևողությունը 29-34 օր հանդիպել է 5.9% և 30% հաճախականությամբ: 23-25 օր տևողությամբ դաշտանային պարբերաչափան հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով 5.9% կանանց մոտ և 10% հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ: >35 ավել տևողությամբ դաշտանային

պարբերաբար նշված կանանց շրջանում չի հայտնաբերվել: Դաշտանի բնույթը հիմնականում եղել է նորմալ և հետերոզիգոտ խմբում կազմել է 70.6%, իսկ հոմոզիգոտ խմբում 70%: Դաշտանի բնույթը առատ կամ քիչ քանակությամբ հանդիպել է երկու խմբի մեկական կանանց մոտ: Պերիմենստրուալ արտադրությունն նշել է հետերոզիգոտ մուտացիայով 1 կին: Դիսմենորեա հանդիպել է միայն MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ մուտացիայով 2 (11.8%) կանայք:

MTHFR C677T գենի իզոլացված հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում իրականացվել է նաև գինեկոլոգիական անամնեզի ուսումնասիրություն, որը բերված է աղյուսակում

Աղյուսակ 17

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց գինեկոլոգիական անամնեզի առանձնահատկությունները

Նոզոլոգիական բնութագիր	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա	1	5.8	-	-
Խրոնիկ էնդոմետրիտ	1	5.8	1	10
Սալպինգոօֆորիտ	1	5.8	-	-
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ	-	-	-	-
Էնդոմետրիոլ մի հիպերպլազի	1	5.8	2	20
Ձվարանի կիստա	7	41.1	1	10

p≤0.05

Շարունակություն: Աղյուսակ 17

Ադրենոգենիտալ համախտանիշ	1	5.8	1	10
Առաջնային չբերություն	-	-	1	10
Երկրորդային չբերություն	-	-	1	10
Արական չբերություն	-	-	-	-
Արգանդի բնածին արատ	-	-	-	-
Արգանդի ձեռքբերովի արատ	-	-	-	-
Արգանդի միոմա	1	5.8	-	-

ՁՊՅ	-	-	4	40
Ձվարանների և արգանդի վիրահատներ	1	5.8	-	-
Ներարգանդային գործողություններ	-	-	3	30

p≤0.05

Բերված աղյուսակից ակնհայտ է, որ արգանդի պարանոցի պարոլոգիա, սալպինգոֆորիտ, արգանդի միոմա հանդիպել է միայն MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ մոլտացիակրող մեկական կնոջ մոտ:

Առաջնային և երկրորդային չբերություն հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մոլտացիայով մեկական կնոջ մոտ: Առավել հաճախ հանդիպել է ձվարանի կիստա հետերոզիգոտ մոլտացիակրող կանանց շրջանում և այդ ցուցանիշը կազմել է 41.1%, իսկ հոմոզիգոտ կանանց շրջանում այն կազմել է 10%:

Ներարգանդային գործողություն անամենգում նշել են հոմոզիգոտ մոլտացիայով 30% կանայք: ՁՊՅ հանդիպել է հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց 40% շրջանում:

Վերարտադրողական ֆունկցիան MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց շրջանում ներկայացված է հաջորդ աղյուսակում:

Աղյուսակ 18-ից պարզ է դառնում, որ 1 հղիություն հանդիպել է 23.5% հետերոզիգոտ և 50% հոմոզիգոտ կանանց շրջանում: 2 հղիություն հանդիպել է 29.4% հետերոզիգոտ և 20% հոմոզիգոտ կանանց շրջանում: 3 հղիություն նշել են 23.5% հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանայք և 30% հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանայք: Թվով 4 հղիություն նշել են միայն հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց 23.5%-ը:

Աղյուսակ 18

Իզոլացվաց MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց վերարտադրողական ֆունկցիան

Հղիությունների քանակը	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%

1	4	23.5	5	50
2	5	29.4	2	20
3	4	23.5	3	30
4	4	23.5	-	-
5	-	-	-	-

p≤0.05

Աղյ ու ս ա կ 19

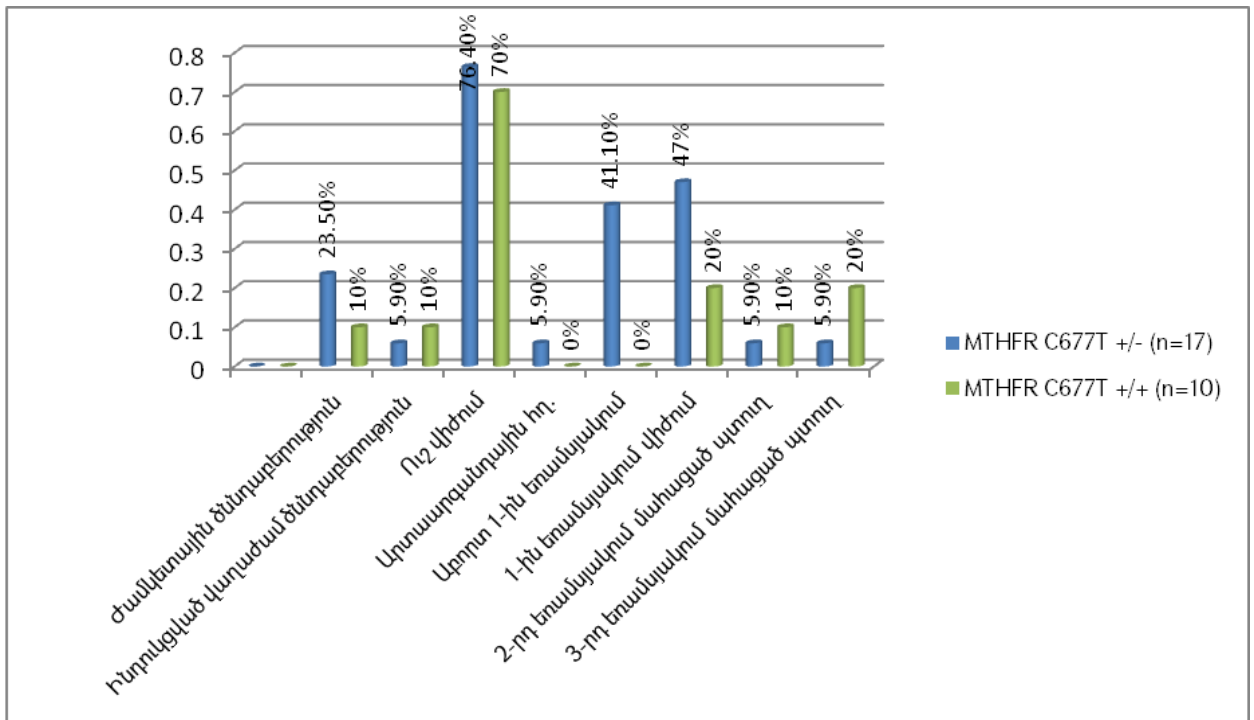
Ի գ ո լ ա ց վ ա ց MTHFR C677T հ ե տ ե թ ո զ ի գ ո տ ն հ ո մ ո զ ի գ ո տ մ ու տ ա ց ի ա յ ո վ
կ ա ն ա ն ց վ ե թ ա թ ա դ ի թ ո ղ ա կ ա ն ա ն ա մ ն ե զ ը

Վ ե թ ա թ ա դ ի թ ո ղ ա կ ա ն ա ն ա մ ն ե զ	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բ ս ց ա թ ձ ա կ թ ի վ	%	Բ ս ց ա թ ձ ա կ թ ի վ	%
Ժ ա մ կ ե տ ա յ ի ն ծ ն ն դ ա թ ե թ ու թ յ ու ն	4	23.5	1	10
Ի ն դ ու կ ց վ ա ծ վ ա դ ա ժ ա մ ծ ն ն դ ա թ ե թ ու թ յ ու ն	1	5.9	1	10
Ու շ վ ի ժ ու մ	13	76.4	7	70
Ա թ տ ա թ գ ա ն դ ա յ ի ն հ ղ ի ու թ յ ու ն	1	5.9	-	-
Ա թ ո թ տ 1-ի ն ե ո ա մ ս յ ա կ ու մ	7	41.1	-	-
1-ի ն ե ո ա մ ս յ ա կ ու մ վ ի ժ ու մ	8	47	2	20
2-ր դ ե ո ա մ ս յ ա կ ու մ մ ա հ ա ց ա ծ պ ու ու ղ	1	5.9	1	10
3-ր դ ե ո ա մ ս յ ա կ ու մ մ ա հ ա ց ա ծ պ ու ու ղ	1	5.9	2	20

p≤0.05

Գ ծ ա պ ա տ կ ե թ 8

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց վերարտադրողական անամնեզը



Բերված գրաֆիկական պատկերից երևում է, որ ժամկետային ծննդաբերությունը հետերոզիգոտ խմբում կազմել է 23.5%, իսկ հոմոզիգոտ խմբում 10%: Ինտելեկտուալ վախճամ ծննդաբերությունը հանդիպել է հետերոզիգոտ խմբի 5.9% մոտ, իսկ հոմոզիգոտ խմբում այն կազմել է 10%: Գրեթե համարժեք են ուշ վիժումների ցուցանիշները, որոնք կազմում են համապատասխանաբար 76.4% և 70%: Արտաարգանդային հղիություն և 1-ին եռամսյակում աբորտները են միայն հետերոզիգոտ խմբի կանայք և նշված ցուցանիշները կազմել են 5.9% և 41.1%: 1-ին եռամսյակում վիժումը գերակշռել է հետերոզիգոտ խմբի կանանց մոտ և կազմել է 47%, իսկ հոմոզիգոտ խմբում կազմել է 20%: 2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ հանդիպել է հետերոզիգոտ խմբի կանանց 5.9% մոտ, իսկ հոմոզիգոտ խմբում կազմել է 10%: 3-րդ եռամսյակում մահացած պտղի առկայությունը հետերոզիգոտ խմբում կազմել է 5.9%, այն դեպքում երբ այս ցուցանիշը հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց մոտ կազմել է 20%:

Աղյուսակ 20

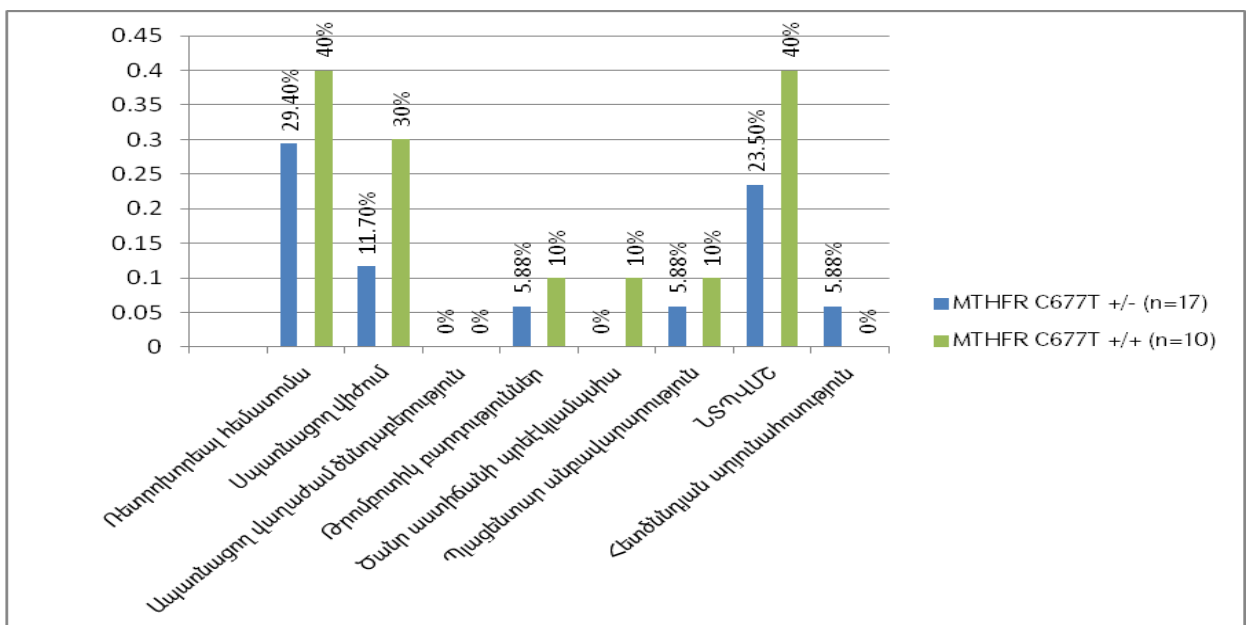
Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտև հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները

Մանկաբարձական անամնեզ	MTHFR C677T +/- (n=17)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	5	29.4	4	40
Սպառնացող վիժում	2	11.7	3	30
Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	1	5.88	1	10
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպիա	-	-	1	10
Պլացենտար անբավարարություն	1	5.88	1	10
ՆՏՊՎՄԾ	4	23.5	4	40
Հետծննդյան արյունահոսություն	1	5.88	-	-

p≤0.05

Գծապատկեր 9

Իզոլացված MTHFR C677T հետերոզիգոտև հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները



Բերված գրաֆիկական պատկերից երևում է, որ ռետրոխորեալ հեմատոմա հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլ տացիայով 29.4% կանաց և

հոմոզիգոտ մուտացիայով 40% կանանց մոտ: Սպառնացող վիժում անամնեզում նշել են հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 11.7% և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 30%: Սպառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն անամնեզում չեն նշել նշված խմբերի կանայք: Թրոմբոտիկ բարդությունները հանդիպել են հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց 5.9% մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ հանդիպել է 10% հաճախականությամբ: Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա նշել են միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 10%: Պլացենտար անբավարարություն հանդիպել է հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում 5.9%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 10% հաճախականությամբ: ՆՏՊՎՄԾ հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 23.5%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 40%: Հետծննդյան արյունահոսություն հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում և կազմել է 5.9%:

Հեմոստազի համակարգի ուսումնասիրության արդյունքում պարզվեց, որ MTHFR C677T գենի հոմոզիգոտ մուտացիա կրող բոլոր 10 (100%) կանանց մոտ առկա է ներանոթային մակարդման ակտիվացում: Հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում 17 կանանցից ներանոթային մակարդման ակտիվացում նկատվել է 9 (52.9%) կանանց շրջանում: Հոմոզիգոտ մուտացիայով բոլոր կանանց նշանակվել է ցածրամոլեկուլյար հեպարին (\$րաքսիպարին 0.3 մՄ), \$ոլաթթու 5մգ: Նշված կանանց թույլ է տրվել հղիանալ: Նշված կանանցից 2-ը հղիության 7-8 շաբաթական ժամկետում հոսպիտալացվեն են գանգատվելով սեռական ուղիներից արյունային արտադրությունից: Նշված կանանց մոտ ախտորոշվել է սկսված վիժում: Իրականացվել է հեմոստատիկ բուժում: 10 կանանցից 2-ի մոտ չնայած կիրառվող թերապիայի ախտորոշվել է չգարգացող հղիություն և հղիության 6-7 շաբաթական ժամկետում: Կանանցից մեկի մոտ հղիությունը թվով 4-րդն էր: Նշված կնոջ մոտ նախորդ 3 հղիությունները ավարտվել էին ինքնաբեր վիժմամբ առաջին եռամսյակում: Վիժումները տեղի էին ունեցել 7-8 շաբաթական ժամկետներում և բոլոր 3 դեպքում էլ սոնոգրաֆիկ հայտնաբերվել էր ռետրոխորեալ հեմատոմա: Ներկա հղիության ժամանակ ռետրոխորեալ հեմատոմա չի հայտնաբերվել: Մյուս կնոջ մոտ

հղիությունը թվով 2-րդն էր: Նախորդ հղիության ժամանակ փստորոշվել է մահացած պտուղ 24-25 շաբաթական ժամկետում: Մինչև փստորոշումը կինը 15-16 շաբաթական ժամկետում հոսպիտալացվել է սպառնացող վիժման կապակցությամբ: Ներկա հղիության ընթացքում կինը գանգատներ չի ունեցել: Հղիության 2-րդ եռամսյակում բոլոր 8 կանայք շարունակել են ստանալ ՑՄՐ: Կանանցից մեկի մոտ փստորոշվել է պտղի անտենատալ մահ հղիության 14-15 շաբաթական ժամկետում: Կնոջ մոտ ներկա հղիությունը 3-րդն էր: Նախորդ հղիություններն ավարտվել են ժամկետային ծննդաբերությամբ 2008թ-ին և 2010թ-ին տեղի է ունեցել ինքնաբեր վիժում հղիության 20 շաբաթական ժամկետում: 2008թ-ին կնոջ հետծննդյան շրջանում առաջացել են թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ: Ափստորոշվել է աջ ստորին վերջույթի խորանիստ երակների թրոմբոզ և թոքային զարկերակի մանր ճյուղերի թրոմբոէմբոլիա: Կինը հետծննդյան շրջանում հոսպիտալացվել է վերակենդանացման բաժանմունք և ստացել է հակաթրոմբոտիկ թերապիա մինչև հետծննդյան շրջանի ավարտը: 7 կանանցից 5-ը հղիության 17-18 շաբաթական ժամկետում հոսպիտալացվել են սպառնացող վիժման կապակցությամբ: Կանայք բացի ՑՄՐ ստացել են տոկոլիտիկ թերապիա: Տոկոլիզը իրականացվել է պրոստոգլանդինսիթետազայի ինհիբիտորների միջոցով: 7 կանանցից 1-ի մոտ հղիության 22 շաբաթական ժամկետում նկատվել է պողաջրերի արտահոսք և հղիության ընդհատում: Կնոջ մոտ հղիությունը թվով 2-րդն էր: Նախորդ հղիությունը ավարտվել է 19-20 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ: 6 կանանցից 3-ը հոսպիտալացվել են աջակողմյան հիդրոնեֆրոզի և պիելոնեֆրիտի կապակցությամբ: Կանանցից մեկը հոսպիտալացվել է հղիության 26-27 շաբաթական ժամկետում և մեզի ցանքսով հաստատվել է բակտերուրիա և զգայունությամբ իրականացվել է հակաբակտերիալ բուժում ֆոսֆոմիցիլինով: Մյուս կինը հոսպիտալացվել է հղիության 26 շաբաթական ժամկետում և մեզի ցանքսի և հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության թեսթի տվյալներից ելնելով ստացել է բուժում ցեֆալոսպորինային շարքի հակաբիոտիկներով: Մյուս կնոջ մոտ պիելոնեֆրիտ փստորոշվել է հղիության 25-26 շաբաթական ժամկետում և ստացել է հակաբակտերիալ թերապիա: Բոլոր 3 կանանց

մոտ հակաբակտերիալ թերապիայից հետո մեզի ցանքսը եղել է բացասական: Բոլոր 6 կանանց իրականացվել է դոպլերոգրաֆիկ հետազոտություն հղիության 28 շաբաթական ժամկետում: 5 կանանց մոտ արյան հոսքը համապատասխանել է հղիության ժամկետին: Մեկ կնոջ մոտ ախտորոշվել է արգանդային զարկերակների ռեզիստենտականության երկկողմանի բարձրացում:

Այսպիսով MTHFR C677T գենի հոմոզիգոտ մուտացիա կրող 10 կանանցից 6 (60%) կնոջ մոտ, որոնք ստացել են ՅՄՐ, հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կեսարյան հատում իրականացվել է 3 կնոջ: Կանանցից մեկի մոտ ախտորոշվել է նախորդ կեսարյան հատման հետևանքով արգանդի ոչ լիարժեք սպի: Կանանցից մեկի մոտ ախտորոշվել է պտղի միջաճիգ դրություն, իսկ մյուս կնոջ մոտ անատոմիական նեղ կոնք: Այսպիսով MTHFR C677T հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանցից 2 (20%) կնոջ մոտ, չնայած բուժման ախտորոշվել է չզարգացող հղիություն: 2 (20%) կնոջ մոտ ախտորոշվել է 2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ: Բոլոր 6 կանայք հետծննդյան շրջանում շարունակել են ՅՄՐ կիրառումը և թրոմբոտիկ բարդություններ չեն արձանագրվել: Վերարտադրողական կորուստներով 4 կանայք նույնպես շարունակել են ՅՄՐ ընդունումը 10 օր տևողությամբ: Հոմոզիգոտ մուտացիայով 10 կանանցից 2-ի մոտ հայտնաբերվել է նաև PC/S անբավարարություն: PC/S ակտիվության անբավարարությամբ կանանցից մեկի մոտ հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, իսկ մյուս կնոջ մոտ նկատվել է 22 շաբաթական ժամկետում պտղաջրերի արտահոսք և հղիության ընդհատում: MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ մուտացիայով 17 կանանցից 15-ը ստացել են ՅՄՐ, ֆոլաթթու և նրանց թույլ է տրվել հղիանալ: 2 կանայք չեն ցանկացել հղիանալ: Հրաժարված կանանցից մեկը ունեցել է 2 հղիություն: Հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կինը նշում է հետծննդյան արյունահոսություն 2008թ-ին և 2010թ-ին 25-26 շաբաթական մահացած պտղով հղիություն: Մյուս կինը, ով չի ցանկացել հղիանալ նշել է ուշ վիժում 2009թ-ին 18 շաբաթական ժամկետում և 2012թ-ին ժամկետային ծննդաբերություն: 2012թ-ին հետծննդյան 9-րդ օրը

կնոջ մոտ ախտորոշվել է աջ ստորին վերջույթի խեղ: Բուր 15 կանանց մոտ հղիությանը իրականացել է սպունտան: 8 (53%) կանանց մոտ հղիության առաջին եռամսյակում նկատվել է սպառնացող վիժում, որի կապակցությամբ ստացել են բուժում ստացիոնարում: 8-ից 4 կանանց մոտ նկատվել է արյունային արտադրություն սեռական ուղիներին և ՈՒՁՅ հաստատվել է ռետրոխրեալ հեմատոմա: Նշված կանանց ստացել է հեմոստատիկ և տոկոլիտիկ բուժում: 15 կանանցից ներանոթային մակարդման ակտիվացում նկատվել է 2 կանանց մոտ: Նշված կանանց մոտ MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիան գուգակցվել է ՀՖՀ և ATIII ակտիվության նվազմամբ: Նշված կանանցից հոսափտալ ացվել են և շարունակել են ստանալ ՑՄՅ:

Այսպիսով ստացվում է, որ MTHFR C677T գենի հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում 15 կանանցից 4 (27%) կնոջ մոտ ախտորոշվել է ռետրոխրեալ հեմատոմա: Սպառնացող վիժում նկատվել է 4 (27%) կնոջ մոտ: Հղիության 2-րդ եռամսյակում բարդություններ առաջացել են 15 կանանցից 6 (40%) կնոջ մոտ: Անտենատալ մահ ախտորոշվել է 1 կնոջ մոտ հղիության 23-24 շաբաթական ժամկետում: Նշված կնոջ մոտ MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիան գուգակցվել է ՀՖՀ հետ: Նշված կնոջ մոտ հղիության 15-16 շաբաթական ժամկետից նկատվել է ՊՆԱԴ: 20 շաբաթական ժամկետում իրականացվել է դոպլեր քննություն և ախտորոշվել է ֆետոպլացենտար անբավարարություն: Ելնելով հեմոստազի ցուցանիշներից ավելացվել է ՑՄՅ դեղաչափը, բուժման մեջ ավելացվել են ստերոիդային պրեպարատներ, սակայն այս ամենի հետ մեկտեղ 23-24 շաբաթականում ախտորոշվել է պտղի անտենատալ մահ: Նշված 6 կանանցից 2-ի մոտ հղիության 20-21 և 18-19 շաբաթական ժամկետներում ախտորոշվել է ՍԾՌՎՀ: 2 կանանց մոտ 16-17 շաբաթական ժամկետներում ախտորոշվել է ցիստիտ և պիելոնեֆրիտ: 1 կնոջ մոտ հղիության 20 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է գաստրոէնտերիտ: Հղիության 3-րդ եռամսյակը բարդացել է 3 (20%) կնոջ մոտ: Կանանցից մեկի մոտ 30 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա, պլացենտար անբավարարություն, որի կապակցությամբ ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով: Մյուս կնոջ մոտ 35 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ, պտղի ներարագանդային սուր

հիպոքսիա և իրակացվել է կեսարյան հատում շտապ կարգով: 3-րդ կնոջ մոտ հղիության 32-33 շաբաթականի ժամկետից ախտորոշվել է ՊՆԱԴ և \$ետոպլացենտար անբավարարություն: Կատարվել է կեսարյան հատում հղիության 35-36 շաբաթակն ժամկետում պտղի արյան հոսքի վատթարացման պատճառով: Նշված 3 դեպքերում էլ նորածինները մնացել են կենդանի: Այսպիսով MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիայով 15 կանանց մոտ հղիությունները ավարտվել են հետևյալ կերպ՝ ժամկետային ծննդաբերությունն դիտվել է 11 (73%) կանանց մոտ,վաղաժամ ծննդաբերություն կեսարյան հատման ճանապարհով հանդիպել է 3 (20%) կնոջ մոտ:1 կնոջ մոտ նկատվել է պտղի անտենատալ մահ: Չեոծննդյան վաղ արյունահոսությունն դիտվել է 1 կնոջ մոտ: Նշված դեպքում MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիան գուգակցվել է ՀՀՀ հետ: ՑՍՀ կիրառվել է հետծննդյան շրջանում բոլոր 15 կանանց մոտ: Չեոծննդյան թրոմբոտիկ բարդություններ չեն հայտնաբերվել :

Աղյուսակ 21

Իզոլացվաց MTHFR C677T հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՑՍՀ և \$ոլաթթու կիրառելու դեպքում

Մանկաբարձական անամնեզ	MTHFR C677T +/- (n=15)		MTHFR C677T +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռեպրոդուկտիվ հեմատոմա	4	27	2	20
Սպառնացող վիժում	8	53	5	50
Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	-	-	-	-
Ճանրաստիճանի պրեէկլամպսիա	1	6.7	-	-
Պլացենտար անբավարարություն	2	13.3	1	10
ՆՏՊՎՄԾ	1	6.7	-	-
Չեոծննդյան արյունահոսություն	1	6.7	-	-
Ժճ	11	73.3	6	60

Վաղաժամ ծննդաբերություն	3	20	-	-
ԿՅ	3	20	3	30
Մահացած պտուղ 2-րդ եռամսյակում	1	6.7	2	20

p≤0.05

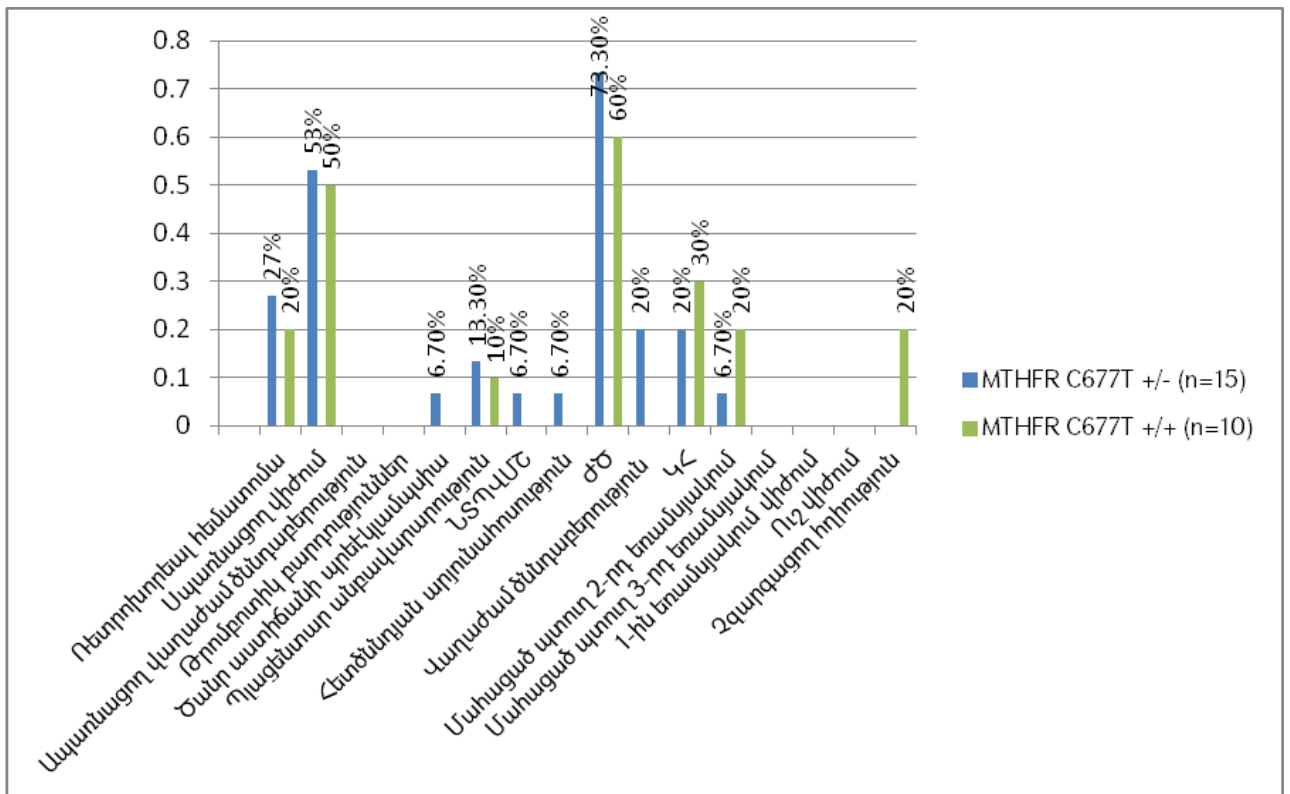
Շարունակություն: Աղյուսակ 21

Մահացած պտուղ 3-րդ եռամսյակում	-	-	-	-
1-ին եռամսյակում վիժում	-	-	-	-
Ուշ վիժում	-	-	-	-
Չզարգացող հղիություն	-	-	2	20

p≤0.05

Գծապատկեր 10

Իզոլացվաց MTHFR C677T հետերոզիգոտս հոմոզիգոտմուտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՑՄՅ և ֆոլաթթու կիրառելու դեպքում



Գծապատկերից երևում է, որ ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում ֆոլաթթվի և ՑՄՅ-ի կիրառման պայմաններում կազմել է 73.3%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 60%: Կրճատվել է վաղաժամ ծննդաբերությունների ցուցանիշը, և կազմել է 20%: Երկրորդ

Եռամսյակում պողի ներարգանդային մահ գրանցվել է հոմոզիգոտ տարբերակով կանանց 6.7%-ի մոտ և հոմոզիգոտ տարբերակով կանանց 20%-ի մոտ:

3.3 Իզոլացված PAI-1 5G/4G գենի մոլտացիակրող կանանց անամնեզի, հղիության, հետծնյան շրջանի առանձնահատկությունների ու սուլմնասիրության և բուժման օպտիմալացում

Իզոլացված PAI-1 5G/4G գենի մոլտացիա հանդիպել է հիմնական խմբի 90 կանանցից 34 (37.8%) կանանց մոտ: Յտերոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 20 (58.8%), իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 14 (41.2%) կանանց մոտ: Այլ գենային մոլտացիաների հետզուգակցումը հանդիպել է 14 (15.5%) կանանց մոտ հիմնական խմբում: Այս բաժնում կներկայացվի միայն PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակները կրող կանանց ու սուլմնասիրության արդյունքները:

Ստորև ներկայացված է միայն PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակները կրող կանանց տարիքային բաշխվածությունը:

Աղյուսակ 22

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց տարիքային վերաբաշխումը

Տարիքը	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
20-24	4	20	1	7.1
25-29	10	50	6	42.9
30-34	3	15	4	28.6
35-39	1	5	1	7.1
40-44	2	10	1	7.1
>45	-	-	1	7.1

p≤0.05

Ակնհայտ երևում է, որ գերակշռել են 25-29 տարիքի կանանց: Յտերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց ցուցանիշը կազմել է 50%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 42.9%: 20-24 տարիքային խումբը կազմել է հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում 20%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 7.1%: 30-34 տարիքային խումբը հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում կազմել է 15%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի

դեպքում 28.6%:35-39, 40-44 և >45 տարիքային խմբերը հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել են 7.1%: 35-39 և 40-44 տարիքային խմբերը հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել են համապատասխանաբար 5% և 10%:

Նշված խմբի կանանց անամնեզի հետազոտության արդյունքները ներկայացված են հաջորդադրյուն սակում

Աղյուսակ 23

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց ինֆեկցիոն հիվանդությունների կառուցվածքը

Նոզոլոգիական բնութագիր	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ջրծաղիկ	10	50	6	42.9
Կարմրուկ	2	10	3	21.4
Կարմրախտ	2	10	2	14.3
Քուրեշ	3	15	-	-
Խրոնիկ տոնզիլիտ	1	5	1	7.1
Թոքաբորբ	3	15	2	14.3
Հեպատիտ A	2	10	3	21.4
Էպիդեմիկ պարոտիտ	2	10	2	14.3
Դիզենտերիա	-	-	2	14.3
Կապույտ հազ	-	-	--	-

p≤0.05

Պատկերից երևում է, որ անամնեզում կանանց քառավել հաճախ նշել են ջրծաղիկի մասին: Ջրծաղիկի ցուցանիշը PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել է 50%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 42.9%: Կարմրուկի և հեպատիտ A ցուցանիշները երկու խմբերում էլ համնկել են և կազմել են համապատասխանաբար 10% և 21.4%: Կարմրախտի և Էպիդեմիկ պարոտիտի ցուցանիշները նույնպես համնկել են և կազմել են 10% և 14.3%: Քուրեշ նշել են միայն հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց խմբում և ցուցանիշը կազմել է 15%: Դիզենտերիա հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում և կազմել է 14.3%: Խրոնիկ տոնզիլիտի ցուցանիշը հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում կազմել

Է 5%, իսկ հոմոզիգոտ կանանց մոտ 7.1%: Թոքաբորբը հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում հանդիպել է 15% և 14.3%: Կապույտ հագ չեն նշել ոչ մի խմբում: Ուսումնասիրվել է նաև իզոլացված PAI-1 5G/4G գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց սոմատիկ անամնեզը, որը ներկայացված է հաջորդադրոսակում

Աղյուսակ 24

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց սոմատիկ հիվանդությունների, վիրահատությունների և տրավմաների կառուցվածքը

Նոզոլոգիական բնութագիր	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ստամոքսաղիքային հիվանդություններ	3	15	-	-
Միզային համակարգի հիվանդություններ	2	10	1	7.1
Սիրտ-անոթային հիվանդություններ	2	10	2	14.3
Վահանագեղձի հիվանդություններ	2	10	3	21.4
Շնչառական հիվանդություններ	-	-	2	14.3
Հիպոֆիզի միկրոադենոմա	-	-	-	-
Համակարգային հիվանդություններ	-	-	-	-
Թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ	-	-	-	-
Վիրահատություններ	4	20	7	50
Տրավմաներ	-	-	2	14.3

p≤0.05

Համակարգային հիվանդություններ, հիպոֆիզի միկրոադենոմա, թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ չեն հանդիպել

Երկու խմբում: Ստամոքսաղիքային համակարգի հիվանդություններ հանդիպել են միայն նշված գենի հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց մոտ և կազմել է 15%: Շնչառական համակարգի հիվանդություններ և տրավմաներ հանդիպել են միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում և կազմել են 14.3%: Վահանագեղձի հիվանդությունները կրկնակի հաճախ հանդիպել են հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ և կազմել են 21.4%, իսկ հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ կազմել է 10%: Միզային համակարգի և սիրտանոթային համակարգի հիվանդությունները հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում կազմել են 10%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ կազմել են համապատասխանաբար 7.1% և 14.3%: Հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց շրջանում վիրահատությունների ցուցանիշը կազմել է 20%, իսկ հոմոզիգոտ կանանց շրջանում 50%:

Ստորև բերված աղյուսակում ներկայացված է PAI-1 5G/4G գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց մենարխեի տարբը, դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորման և հաստատման տևողությունը, դաշտանի տևողությունը, դաշտանային պարբերաբանի տևողությունը և դաշտանի բնույթը:

Աղյուսակ 25

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց դաշտանային ֆունկցիայի առանձնահատկությունները

Ցուցանիշներ		PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
		Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Մենարխեի տարիքը	9-11	3	15	-	-
	12-14	17	85	14	100
	>15	-	-	-	-
Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորման տևողությունը	անմիջապես	6	30	7	50
	1տ. ընթացքում	7	35	4	28.6
	>1տավել	7	35	2	14.3
	Չի	-	-	1	7.1

	կարգավորվել				
Դաշտանի տևողությունը	3-4	9	45	8	57.1
	5-6	10	50	5	35.7
	>7	1	5	-	-

p≤0.05

Շարունակություն: Աղյուսակ 25

Դաշտանային ցիկլի տևողությունը	23-25	2	10	-	-
	26-28	11	55	4	28.6
	29-34	6	30	9	64.3
	>35	1	5	-	-
Դաշտանի բնույթը	նորմալ	16	80	11	78.6
	առատ	1	5	-	-
	քիչ	3	15	1	7.1
	Պերիմենստրուալ արտադրություն	2	10	-	-
Դիսմենորեա		4	20	3	21.4

p≤0.05

Բերված աղյուսակից պարզ է դառնում, որ մենարխեն հոմոգիգոտ մուտացիա կրող բոլոր կանանց մոտ նկատվել է 12-14 տարեկանում, իսկ հետերոգիգոտ մուտացիայով կանանց 15%-ի մոտ այն հանդիպել է 9-11 տարեկանում, 85%-ի մոտ 12-14 տարեկանում:

Դաշտանային ֆունկցիան կարգավորվել է և հաստատվել է անմիջապես հետերոգիգոտ մուտացիայով կանանց 30%-ի մոտ, իսկ հոմոգիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում այս ցուցանիշը կազմել է 50%: Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորումը տևել է 1 տարուց ավել հետերոգիգոտ մուտացիա կրող կանանց 35%-ի մոտ, իսկ հոմոգիգոտ մուտացիա կրող կանանց մոտ այս ցուցանիշը կազմել է 28.6%: Կարգավորումը տևել է 1 տարուց ավել հետերոգիգոտ մուտացիա կրող կանանց 35%-ի մոտ և հոմոգիգոտ մուտացիա կրող կանանց 14.3%-ի մոտ:

Դաշտանային ֆունկցիան չի կարգավորվել ընդամենը հոմոգիգոտ մուտացիա կրող 1 կնոջ մոտ: Դաշտանի տևողությունը 3-4 օր հետերոգիգոտ մուտացիա կրող կանանց մոտ հանդիպել է 45%

հաճախականությունը ամբ, իսկ հոմոգիզոտ մուտացիա կրող կանանց մոտ կազմել է 57.1%:

Դաշտանի տևողությունը 5-6 օր հետերոզիգոտ խմբում հանդիպել է 50% հաճախականությամբ, իսկ հոմոմզիգոտ մուտացիա կրող կանանց խմբում կազմել է 35.7%: և օրից ավել տևողությամբ դաշտան նշել է հետերոզիգոտ մուտացիա կրող 1(5%) կին: Դաշտանային պարբերաբաշտանի տևողությունը 23-25 օր հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիա կրող 2 (10%) կնոջ մոտ: 26-28 օր տևողությամբ դաշտան հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 55%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 28.6%-ի մոտ:

29-34 օր տևողությամբ դաշտան նշել են հետերոզիգոտ մուտացիայով 30% և հոմոզիգոտ մուտացիայով 64.3% կանայք: 35 օր և ավել տևողությամբ դաշտան նշել է հետերոզիգոտ մուտացիայով 1(5%) կին:

Դաշտանի բնույթը նորմալ է եղել հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 80%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 78.6%-ի մոտ: Առատ դաշտան նշել է հետերոզիգոտ մուտացիայով 1(5%) կին: Դաշտանի բնույթը քիչ է եղել հետերոզիգոտ մուտացիայով 15% և հոմոզիգոտ մուտացիայով 7.1% կանանց մոտ:

Պերիմենստրուալ արտադրություն նշել են միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով 2(10%) կին: Դիսմենորեա նշել են հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 20% և հոմոմիզոտ մուտացիայով կանանց 21.4%:

Ստորև բերված աղյուսակից երևում է, որ խրոնիկ էնդոմետրիտ, սալպինգոֆորիտ, երկրորդային չբերություն նշել են միայն հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց 7.1% և ներարգանդային գործողություն՝ 21.4%:

Արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա նշել են հետերոզիգոտ մուտացիայով 5% և հոմոզիգոտ մուտացիայով 14.3% կանայք: Էնդոմետրիոլմի հիպերպլազիան հանդիպել է համապատասխանաբար 5% և 7.1% հաճախականությամբ:

Ձվարանի կիստա հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 25%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 14.3%-ի մոտ:

Ադրբեյջանի տալ համախտանիշ հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլ տացիա կրող 1(5%) կնոջ մոտ:

Արգանդի միոմա հանդիպել է հոմոզիգոտ մոլ տացիա կրող կանանց 28.6%-ի մոտ, իսկ հետերոզիգոտ մոլ տացիայի դեպքում այս ցուցանիշը կազմել է 5%: Ներարգանդային գործողությունները են հոմոզիգոտ մոլ տացիայով 21.4% կանայք: Ձվարանների և արգանդի վիրահատությունները են միայն հետերոզիգոտ մոլ տացիա կրող 15% կանայք:

Աղյուսակ 26

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց գինեկոլոգիական անամնեզի առանձնահատկությունները

Նոզոլոգիական բնութագիր	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա	1	5	2	14.3
Խրոնիկ Էնդոմետրիտ	-	-	1	7.1
Սալպինգոօֆորիտ	-	-	1	7.1
Արտաքին սեռական Էնդոմետրիոզ	1	5	-	-
Էնդոմետրիոլմի հիպերպլազի	1	5	1	7.1
Ձվարանի կիստա	5	25	2	14.3
Ադրբեյջանի տալ համախտանիշ	1	5	-	-
Առաջնային չբերություն	1	5	1	7.1
Երկրորդային չբերություն	-	-	1	7.1
Արական չբերություն	-	-	-	-
Արգանդի բնածին արատ	1	5	1	7.1
Արգանդի ձեռքբերովի արատ	-	-	-	-
Արգանդի միոմա	1	5	4	28.6
ՁՊՅ	-	-	-	-
Ձվարանների և արգանդի վիրահատություններ	3	15	-	-
Ներարգանդային գործողություններ	-	-	3	21.4

p≤0.05

Հաջորդ աղյուսակում բերված են PAI-1 5G/4G գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց վերարտադրողական ֆունկցիայի ուսումնասիրության արդյունքները

Աղյուսակ 27

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց վերարտադրողական ֆունկցիան

Հղիության և ների քանակը	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G ++ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
1	2	10	1	7.1
2	12	60	7	50
3	4	20	5	35.8
4	1	5	1	7.1
5	1	5	-	-

p≤0.05

Բերված աղյուսակից պահանջ է, որ գերակշռում են 2 հղիության և ների քանակը: Այս ցուցանիշը հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում կազմել է 60% և հոմոզիգոտ կանանց շրջանում կազմել է 60%: 1 հղիության և ների են հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 10% և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 7.1%: Թվով 3 հղիության և ների են հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 20% և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 35.8%: Թվով 4 և 5 հղիության և ների հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում կազմել են 5%: 4 հղիության և ների են հոմոզիգոտ մուտացիայով 7.1% կանանց:

Աղյուսակ 28-ից և գծապատկեր 8-ից երևում է, որ առավել հաճախ հանդիպել է ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությանը, որը հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ կազմում է 57.1%, իսկ հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ այս ցուցանիշը կազմել է 30%: Ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը գրեթե համակել է և կազմել է 35%: Ուշ վիժում հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 55%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50% մոտ: 2-

րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը գերակշռել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում և կազմել է 20%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում այս ցուցանիշը կազմել է 14.3%: 3-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում կազմել է 42.3%, այն դեպքում, երբ հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում այն կազմել է 25%:

Աղյուսակ 28

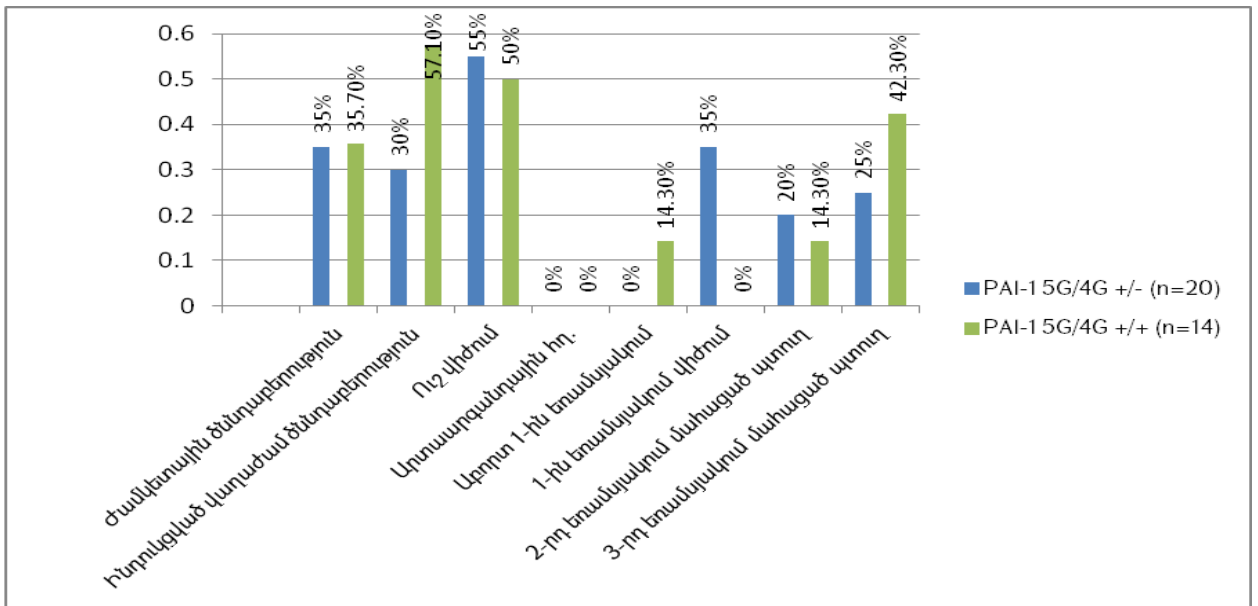
Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները

Վերարտադրողական անամնեզ	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ժամկետային ծննդաբերություն	7	35	5	35.7
Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություն	6	30	8	57.1
Ուշ վիժում	11	55	7	50
Արտաարգանդային հղիություն	-	-	-	-
Աբորտ 1-ին եռամսյակում	-	-	2	14.3
1-ին եռամսյակում վիժում	7	35	-	-
2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	4	20	2	14.3
3-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	5	25	6	42.3

p≤0.05

Գծապատկեր 11

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները



Աղյ ու սակ 29

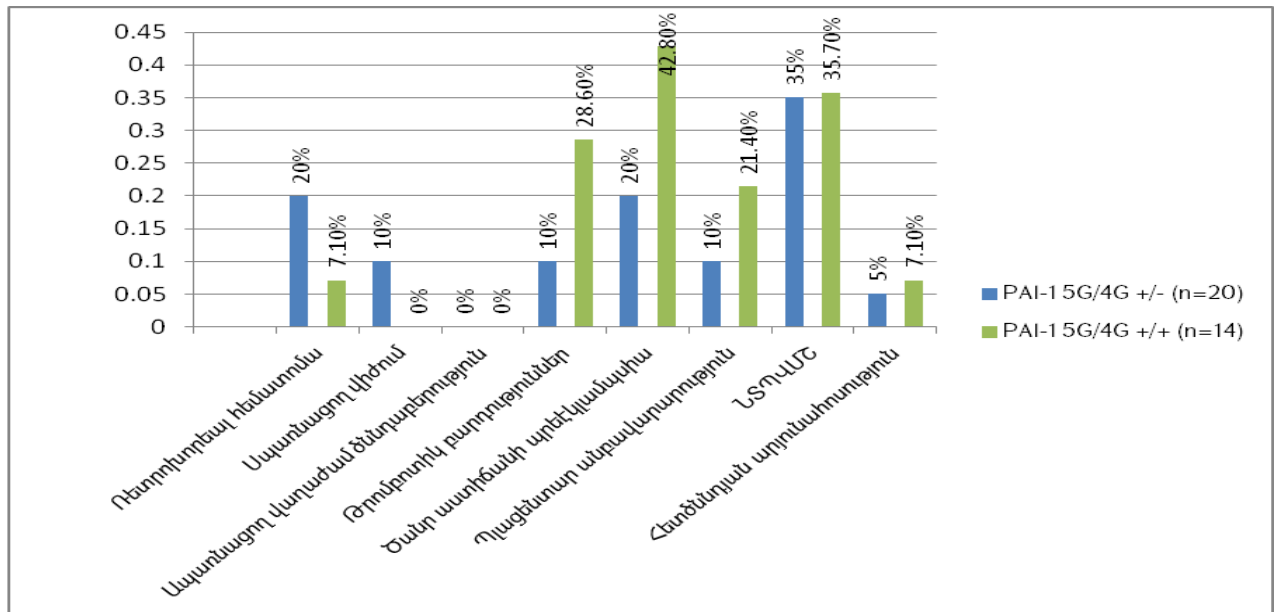
Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտս հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները

Մանկաբարձական անամնեզ	PAI-1 5G/4G +/- (n=20)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=14)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	4	20	1	7.1
Սպառնացող վիժում	2	10	-	-
Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	2	10	4	28.6
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա	4	20	6	42.8
Պլացենտար անբավարարություն	2	10	3	21.4
ԼՏՊՎՄԾ	7	35	5	35.7
Հետծննդյան արյունահոսություն	1	5	1	7.1

p≤0.05

Գծապատկեր 12

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները



Բերված գրաֆիկական պատկերից ակնհայտ է, որ ռետրոխորեալ հեմատոման հիմնականում հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց շրջանում և կազմել է 20%, իսկ հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց մոտ այս ցուցանիշը կազմել է 7.1%: Սպառնացող վիժում նշել են միայն հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանայք և այս ցուցանիշը կազմել է 10%: Թրոմբոտիկ բարդությունները գերակշռել են հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց շրջանում և կազմել է 28.6%, այն դեպքում, երբ հետերոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց շրջանում այն կազմել է 10% ընդամենը: Ծանր պրեէկլամպսիայի հաճախականությունը հոմոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում կազմել է 42.8%, այն դեպքում, երբ հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում այն կազմել է կրկնակի ցածր ցուցանիշ՝ 20%: Պլացենտար անբավարարությունը դիտվել է հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում 10%, իսկ հոմոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում կրկնակի ավել և կազմել է 21.4%: ՆՏՊՎՄԾ ցուցանիշները գրեթե նույնն են և կազմել են 35.7%: Յետծննդյան արյունահոսությունը դիտվել է հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող մեկական կնոջ մոտ:

Յեմնոստազի համակարգի հետազոտության արդյունքում պարզվեց, որ PAI-1 5G/4G գենի հոմոզիգոտ մուտացիա կրող 14 կանանցից 12 (85.7%) մոտ առկա է ներանոթային մակարդման ակտիվացում: Յետերոզիգոտ մուտացիայով 20 կանանցից հեմոստազի համակարգի ցուցանիշների շեղում հայտնաբերվել է 9 (45%) կանանց շրջանում: Հոմոզիգոտ մուտացիայով բոլոր կանանց նշանակվել է ցածրամոլեկուլյար հեպարին (\$րաքսիպարին 0.3մՄ), \$ոլաթթու 5մգ: Նշված կանանց թույլ է տրվել հղիանալ: Բոլոր 14 կանանց մոտ հղիությունը առաջացել է ինքնուրույն: Բոլոր կանանց մոտ հղիության առաջին եռամսյակը ընթացել է հարթ: Նշված կանանցից ոչ մեկը չի հոսպիտալացվել հղիության առաջին եռամսյակում: Նշված կանանցից 3 (21.4%) կանանց մոտ հղիության 2-րդ եռամսյակում ախտորոշվել է նորմալ տեղակայված պլացենտայի վաղաժամ մասնակի շերտազատում: Նշված կանանցից մեկի մոտ ախտորոշվել է 28-29 շաբաթական ժամկետում: Նշված կնոջ մոտ հղիությունը թվով 4-րդն էր: Նախորդ հղիության ընթացքում ավարտվել են ժամկետային ժննդաբերություններ, ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություններ, ծանր պրեէկլամսիայի կապակցությամբ և 1-ին եռամսյակում վիժումով: Նշված կնոջ մոտ պլացենտայի շերտազատման չափը ՈԲՁ հետազոտության տվյալների համապատասխան կազմել է 2.0×1.8սմ: Կինը հոսպիտալացվել է և ստացել է տոկոլիտիկ, հեմոստատիկ թերապիա: Ստացիոնար բուժման ընթացքում հակակոագուլյանտային և վիտամինային թերապիան շարունակվել է: Կինը դուրս է գրվել 5 օր հետո և ՈԼՁ հետազոտությամբ պլացենտայի շերտազատումը չափվել է 1.0×0.8 սմ: Մյուս կնոջ մոտ նորմալ տեղակայված պլացենտայի մասնակի վաղաժամ շերտազատում ախտորոշվել է հղիության 26 շաբաթական ժամկետում և ՈԲՁ հետազոտությամբ շերտազատման չափը կազմել է 1.5×1.2սմ: Նշված կնոջ մոտ հղիությունը թվով 4-րդն էր: Նախորդ հղիության ընթացքում ավարտվել են վաղաժամ ծննդաբերություններ՝ կեսարյան հատման ճանապարհով ՆՏՊՎՄԾ կապակցությամբ: 3-րդ հղիությունը ավարտվել է 18 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: Կինը ստացել է հեմոստատիկ, տոկոլիտիկ, ինֆուզիոն թերապիա և դուրս է գրվել 7 օր հետո: Դուրս գրման ժամանակ

պլացենտայի շերտազատումը չափվել է 0.8×0.5 սմ: Մյուս կնոջ մոտ ՆՏՊՎՄԾ ախտորոշվել է հղիության 24-25 շաբաթական ժամկետում և շերտազատման չափը կազմել է 1.7×1.5սմ: Կինը հոսպիտալացվել է, ստացել է հեմոստատիկ և տոկոլիտիկ թերապիա և դուրս է գրվել պահպանված հղիությամբ 5 օր հետո: Դուրս գրման ժամանակ պլացենտայի շերտազատման չափը կազմել է 0.8×0.5սմ: Նշված 3 կանանց մոտ հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ 37-38 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով կապված նախրոդ կեսարյան հատումների հետ: 4 (28.5%) կանանց մոտ հղիության ընթացքում ախտորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա: Կանցից մեկի մոտ հղիությունը թվով 3-րդն էր: Նախրոդ հղիություններից մեկը ավարտվել է կեսարյան հատմամբ 35-36 շաբաթական ժամկետում ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: 2-րդ հղիության ժամանակ հղիության 32 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է մահացած պտուղ, որի կապակցությամբ կատարվել է կեսարյան հատում: Կինը հոսպիտալացվել է և ստացել է հիպոտենզիվ թերապիա և ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով հղիության 35-36 շաբաթական ժամկետում: Մյուս կնոջ մոտ ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա ախտորոշվել է հղիության 35 շաբաթական ժամկետում: 3-րդ հղիությունը թվով 3-րդն էր: 3-րդ հղիություններից մեկը ավարտվել է 16 շաբաթական ժամկետում ուշ վիժմամբ, իսկ մյուս հղիության 28 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ և մահացած պտուղ: Ներկա հղիությունը ավարտվել է 35 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատմամբ ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Մյուս կնոջ մոտ ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա ախտորոշվել է հղիության 33-34 շաբաթական ժամկետում: Այս դեպքում հղիությունը թվով 2-րդն էր: Նախրոդ հղիության ժամանակ հղիության 28 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա և մահացած պտուղ: Կինը հոսպիտալացվել է, իրականացվել է հիպոտենզիվ թերապիա, պտղի դիսթրես համախտանիշի կանխարգելում և հղիությունը ավարտվել է կեսարյան հատման ճանապարհով: Մյուս կնոջ մոտ ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա ախտորոշվել է հղիության 35-36 շաբաթական

Ժամկետում: Ներկա հղիությունը կնոջ 3-րդ հղիությունն էր: 1-ին հղիությունը ավարտվել է 31 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ՆՏՊՎՄԾ կապակցությամբ: Մյուս հղիությունը ավարտվել է 18 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: Բուրբուխ նշված կանանց մոտ հետծննդյան շրջանն ընթացել է հարթ: Հղիներից 2 (14.2%) մոտ հղիության ընթացքում ախտորոշվել է պլացենտար անբավարարություն և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում: Հղիներից մեկի մոտ հղիությունը թվով 4-րդն էր: Անամնեզում նշվում է երկու վիժում 17-18 շաբաթական ժամկետներում և մեկ ծննդաբերություն 37-38 շաբաթական ժամկետում: Անամնեզում ևս նշում է պլացենտար անբավարարություն և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում: Ներկա հղիության ժամանակ պլացենտար անբավարարություն և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում ախտորոշվել է հղիության 28-29 շաբաթական ժամկետում: Հղիությունը շարունակվել է և ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ հիպոտրոֆիկ պտղով: Պտղի քաշը ծնվելիս կազմել է 2500 գրամ: Մյուս հղիի մոտ հղիությունը 4-րդն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ և ծննդաբերությունից հետո առաջացել է թրոմբոտիկ բարդություն: 2-րդ հղիությունը ավարտվել է գործիքային աբորտով, իսկ երրորդ հղիությունը ավարտվել է 18-19 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: Ներկա հղիության ընթացքում հղիության 32-33 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է պլացենտար անբավարարություն և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում: Հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ 38 շաբաթական ժամկետում 2400 գրամ քաշով պտղով: Մեկ կնոջ մոտ չնայած իրականացված բուժումների հղիության 28 շաբաթական ժամկետում նկատվեծ ներանոթաին մակարդման ակտիվացում և ախտորոշվեց մահացած պտուղ: Նշված հղիությունը կնոջ 3-րդ հղիությունն էր: Նախորդ երկու հղիությունները ավարտվել էին 19-20 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: Տվյալ կնոջ մոտ նշված գենային հոմոզիգոտ մուտացիայից բացի ախտորոշվել է նաև հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ: Մնացած 4 կանանց մոտ հղիությունը ընթացել է հարթ և

ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Նշված կանանցից 2-ը ծննդալուծվել են կեսարյան հատման ճանապարհով նախորդ կեսարյան հատման կապակցությամբ, իսկ մյուս երկու կանանց մոտ ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Հետծննդյան արյունահոսություններ չեն հանդիպել:

Հետազոտության ընթացքում պտղի կորստի համախտանիշով կանանց խմբում հայտնաբերվել է 20 կին, որոնք կրում են PAI-1 5G/4G գենի հետերոզիգոտ մուտացիա: 20 կանանցից 3-ը տարբեր պատճառներով չեն ցանկացել հղիանալ: 17 կանայք նախապատրաստան շրջանից սկսված կիրառել են ֆրաբսիպարին 0.3 և ֆոլաթթու 5մգ.:

Հեմոստազի համակարգի շեղումներ հայտնաբերվել են 20 կանանցից 11 (55%) կնոջ մոտ: 2 (11.7%) կնոջ մոտ հղիության 7-8 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա: Նշված կանանցից մեկի մոտ հղիությանը 2-րդն էր: Նախորդ հղիությանը ավարտվել է 35 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: Սոնոգրաֆիկ հետազոտությամբ հեմատոման չափվել է 1.4×0.7սմ: Հղին հոսափտալացվել է և ստացել է համապատասխան բուժում: Երկրորդ հղիի մոտ նշված հղիությանը 2-րդն էր:

Նախորդ հղիությանը ավարտվել է 21-22 շաբաթական ժամկետում ուշ վիժմամբ և ՆՏՊՎՄԾ: Ներկա հղիության ժամանակ հղիության 8 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա 1.2×0.8սմ չափսերի: Հղին հոսափտալացվել է և ստացել է համապատասխան բուժում: Հղիներից մեկի մոտ չնայած իրականացվող բուժման, ախտորոշվել է հղիության 9 շաբաթական ժամկետում չզարգացող հղիության և տեղի է ունեցել ինքնաբերական վիժում: Նշված կնոջ մոտ հղիությանը 3-րդն էր: Նախորդ հղիությանը ավարտվել են ուշ վիժմամբ և 22-23 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: 3 (17.6%) հղիներ հոսափտալացվել են 17-18 շաբաթական ժամկետում սպառնացող վիժման կապակցությամբ և չնայած իրականացված բուժման հղիությանը նույնպես ավարտվեցին ուշ վիժմամբ:

Հղիներից մեկի մոտ հղիությանը 2-րդն էր: Նախորդ հղիությանը ավարտվել էր 28 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: Նշված հղիության ընթացքում հղիության 26 շաբաթական

Ժամկետում դոպլեր հետազոտությամբ փստորոշվել էր այլացենտարանբավարարություն:

Յուրաքանչյուր մոտ հղիությունը 3-րդն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 17-18 շաբաթական ժամկետում ուշ վիժմամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 7-8 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: Մյուս հղի մոտ հղիությունը 3-րդն էր ընտանիքի հղիությունները ևս ավարտվել էին ինքնաբեր ուշ վիժմամբ: 2 (11.7%) կանայք հոսպիտալացվել են ՆՏՊՎՄԾ փստորոշմամբ:

Կանանցից մեկի մոտ հղիությունը 3-րդն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 23-24 շաբաթական ժամկետում նահացած պտղով: Նշված հղիության ժամանակ նույնպես փստորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ: Ներկա հղիության ժամանակ հղիության 28-29 շաբաթական ժամկետում փստորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ, որի չափսը սոնոգրաֆիկ հետազոտությամբ կազմել է 2.4×1.5սմ: Յուրաքանչյուր 7օր հետո պահպանված հղիությամբ:

Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը 6-րդն էր: Նախորդ բոլոր հղիությունները ավարտվել են 1-ին եռամսյակում ինքնաբեր վիժմամբ:

Ներկա հղիության ընթացքում հղիության 31-32 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ հատվածը կազմել է 1.4×0.5 սմ: Կինը ստացել է համապատասխան բուժում և դուրս է գրվել պահպանված հղիությամբ: 1(5.9%) կնոջ մոտ հղիության 33-34 շաբաթական ժամկետում փստորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա և ծննդալուծվել է վաղաժամ՝ կեսարյան հատման ճանապարհով: Նշված կնոջ մոտ հղիությունը 4-րդն էր:

Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, մյուսը 30 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ կապակցությամբ կատարվել է կեսարյան հատում: Կնոջ 3-րդ հղիությունն ավարտվել է 28 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: 3 կանանց մոտ փստորոշվել է պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք: Կանանցից մեկի մոտ հղիությունը 3-րդն էր:

Նախորդ հղիություններին մեկը ավարտվել է 31-32 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 24-25 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: Ներկա հղիության ժամանակ հղիության 31-32 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք և ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով:

Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը 4-րդն էր: Նախորդ հղիություններին մեկն ավարտվել է 19-20 շաբաթական ժամկետում վիժմամբ, մյուսը ժամկետային ծննդաբերությամբ և 3-րդը 10 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: 2012 թվականին նշված կնոջ մոտ հետծննդյան շրջանում ախտորոշվել է աջ ստորին վերջույթի հտեթ: Ներկա հղիության 33 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք և տեղի է ունեցել վաղաժամ ծննդաբերություն: Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը 4-րդն էր: Նախորդ հղիություններին մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, մյուսը 16-17 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ և 3-րդը 34 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատմամբ՝ ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Ներկա հղիության 34-35 շաբաթական ժամկետում տեղի է ունեցել պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսք և հաշվի առնելով նախորդ կեսարյան հատումը, ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով: Մնացած 5 կանանց մոտ հղիությունը ընթացել է հարթ: Այսիպով 9 (53%) կանանց մոտ հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ:

Հետծննդյան արյունահոսություններ և թրոմբոտիկ բարդություններ չեն հանդիպել: Այսպիսով ստացված տվյալները ներկայացվում են ստորև բերված աղյուսակում.

Աղյուսակ 30

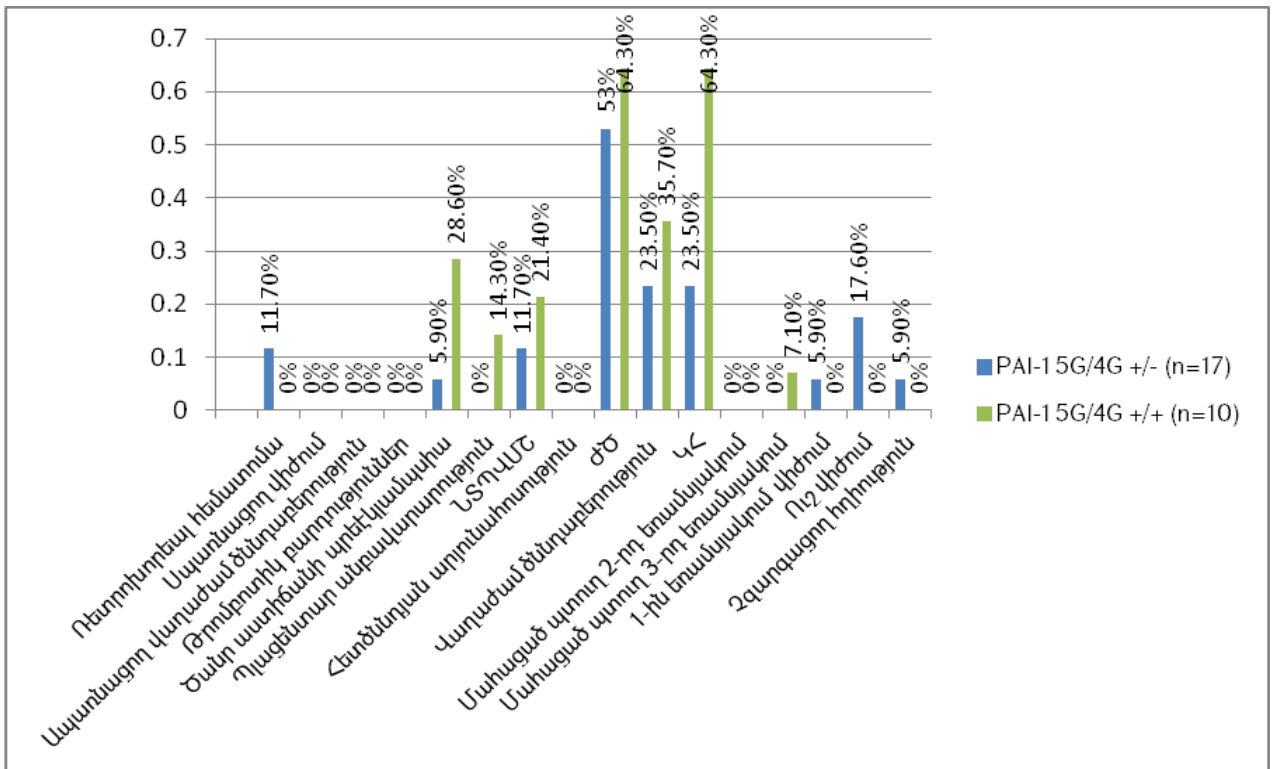
Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՑՄՀ և \$ ուլաթթու կիրառելու դեպքում

Մանկաբարձական անամնեզ	PAI-1 5G/4G +/- (n=17)		PAI-1 5G/4G +/+ (n=10)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	2	11.7	-	-
Սպառնացող վիժում	-	-	-	-
Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	-	-	-	-
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա	1	5.9	4	28.6
Պլացենտար անբավարարություն	-	-	2	14.3
ՆՏՊՎՄԾ	2	11.7	3	21.4
Հետծննդյան արյունահոսություն	-	-	-	-
Ժամկետային ծննդաբերություն	9	53	9	64.3
Վաղաժամ ծննդաբերություն	4	23.5	5	35.7
Կեսարյան հատում	4	23.5	9	64.3
Մահացած պտուղ 2-րդ եռամսյակում	-	-	-	-
Մահացած պտուղ 3-րդ եռամսյակում	-	-	1	7.1%
1-ին եռամսյակում վիժում	1	5.9	-	-
Ուշ վիժում	3	17.6	-	-
Չզարգացող հղիություն	1	5.9	-	-

p≤0.05

Գծապատկեր 13

Իզոլացված PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՑՄՀ և Ֆոլաթթու կիրառելու դեպքում



Ստացված գրաֆիկական պատկերից ակնհայտ է, որ ռետրոխորեալ հեմատոմա, ուշ վիժում և չզարգացող հղիությունն հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց շրջանում և կազմել է համապատասխանաբար 17.1%, 5.9% և 5.9%: Ծանր աստիճանի պրեկլանսիան կազմել է հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց շրջանում 5.9%, իսկ հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց մոտ կազմել է 28.6%: ՆՏՊՎՄԾ հանդիպել է համապատասխանաբար 11.7% և 21.4% դեպքերում: Ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշները կազմել են 53% և 64.3%, իսկ վաղաժամ ծննդաբերության ցուցանիշները 23.5% և 35.7%: Կեսարյան հատման դեպքերը հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում կազմել են 23.5%, իսկ հոմոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում 64.3%:

AT III-ի ակտիվության նվազում հանդիպել է իզոլացված PAI-1 5G/4G գենի մոլտացիայով 3 կանանց մոտ: Մեկ կնոջ մոտ AT III-ի ակտիվության նվազում գուցակցված է PAI-1 5G/4G գենի հետերոզիգոտ մոլտացիայի հետ, իսկ մյուս երկու կանանց մոտ PAI-1 5G/4G գենի հոմոզիգոտ մոլտացիայի հետ: Հետերոզիգոտ մոլտացիայի հետ գուցակցման դեպքում հղիությունը ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, սակայն հղիության 7-8 շաբաթական ժամկետում

ախտորոշվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա: Հղիությանը կնոջ մոտ 2-րդն էր: Նախորդ հղիությանը ավարտվել է 35 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: Հոմոգիգոտ մուտացիայով և AT III-ի ակտիվության անբավարարության գուգակցմամբ կանանցից մեկի մոտ հղիությանը ավարտվել է 35-36 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Տվյալ կնոջ մոտ հղիությանը 3-րդն էր: Նախորդ հղիությանը ներքից մեկն ավարտվել է 31 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ՆՏՊՎՄԾ պատճառով, իսկ մյուս հղիությանը ավարտվել է 18 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: AT III-ի ակտիվության անբավարարությամբ և PAI-1 5G/4G գենի հոմոմգիգոտ մուտացիա կրող մյուս կնոջ մոտ հղիությանը ավարտվել է 37-38 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ: Նշված հղիությանը կնոջ 4-րդ հղիությանն էր: Նախորդ հղիությանը ներքից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, որից հետո կնոջ մոտ առաջացել է հետծննդյան արյունահոսություն: Մյուս հղիությանը ավարտվել է 23-24 շաբաթական ժամկետում առաջադիր պլացենտայի շերտազատման և արյունահոսության պատճառով: Մյուս հղիությանը ավարտվել է 37 շաբաթական ժամկետում ծննդաբերությամբ, սակայն հղիության ընթացքում ախտորոշվել է պլացենտար անբավարարություն:

PC/S ակտիվության նվազում հայտնաբերվել է PAI 5G/4G գենի հոմոմգիգոտ մուտացիա կրող 4 կանանց մոտ: Հետերոմգիգոտ մուտացիա կրող կանանց մոտ PC/S ակտիվության նվազում չի հայտնաբերվել: Նշված կանանցից մեկի մոտ հղիությանը ավարտվել է 35 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Նշված հղիությանը կնոջ 3-րդ հղիությանն էր: Նախորդ հղիությանը ներքից մեկն ավարտվել է 16 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ, իսկ մյուս հղիությանը ավարտվել է 28 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ և մահացած պտղով: Նմանատիպ գուգակցումով մյուս կնոջ մոտ հղիությանը ավարտվել է 35-36 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Նշված հղիությանը կնոջ 3-րդ հղիությանն էր:

Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 35-36 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ, իսկ մյուս հղիության 32 շաբաթական ժամկետում պետորոշվել է մահացած պտուղ: PAI 5G/4G հոմոգիգոտ մոլտացիա և PC/S անբավարար ակտիվություն ունեցող մյուս կնոջ մոտ հղիությունը ավարտվել է 37-38 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ, սակայն հղիության 28-29 շաբաթական ժամկետում դոպլեր հետազոտությամբ հայտնաբերվել է պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում և պլացենտար անբավարարություն: Կնոջ նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 18 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 37-38 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ, սակայն նույնպես նկատվել է պտղի ներարգանդային աճի դանդաղում և պլացենտար անբավարարություն: Նման գուգակցումով մյուս կնոջ մոտ հղիությունն ավարտվել է 38-39 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կնոջ նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 26-27 շաբաթական ժամկետում ծանր պրեէկլամպսիա և մահացած պտուղ պետորոշմամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 20 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: PAI 5G/4G հոմոգիգոտ մոլտացիայի և ՅՅՅ գուգակցում հանդիպել է 1 կնոջ մոտ, որի դեպքում չնայած իրականացված հակակոագուլյանտային թերապիայի հղիությունը ավարտվեց 28 շաբաթական ժամկետում մահացած պտղով: Տվյալ կնոջ մոտ նախորդ երկու հղիությունները ավարտվել են 19-20 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ:

3.4 Իզոլացված F5 G1691A գենի մոլտացիայրող կանանց անամնեզի, հղիության, հետծնյան շրջանի առանձնահատկությունների ու սուլմնահիրություն և բուժման օպտիմալ սցուլմ

F5 G1691A գենի իզոլացված հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիա հայտնաբերվել է 9 (10%) կանանց մոտ: Յետերոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 7(7.8%) կանանց մոտ, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 2(22.2%) կանանց մոտ: Յետերոզիգոտ տարբերակի գուգակցումը այլ գենային պրլիմորֆիզմների հետ հադիպել է 6 (6.7%) կանանց մոտ, իսկ

հոմոզիգոտ տարբերակի զուգակցումը այլ մուտացիաների հետ հանդիպել է 2 (22.2%) կանանց մոտ:

Այս բաժնում կներկայացվի իզոլացված F5 G1691A գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց ուսումնասիրության արդյունքները:

Ստորև բերված աղյուսակում ներկայացված է FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց տարիքային բաշխվածությունը

Աղյուսակ 31

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց տարիքային բաշխվածությունը

Տարիքը	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
20-24	1	14.3	-	-
25-29	5	71.4	1	50
30-34	1	14.3	-	-
35-39	-	-	1	50
40-44	-	-	-	-
>45	-	-	-	-

$p \leq 0.05$

Աղյուսակից երևում է, որ հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց հիմնական մասը՝ 71.4% կազմել են 25-29 տարիքային խմբի կանայք: Հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանք նշված տարիքային խմբում կազմել են 50%:

Հաջորդ աղյուսակում ներկայացված է FV Leiden մուտացիա կրող կանանց անամնեզի ուսումնասիրության արդյունքները:

Հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց մեկը տարել է ջրծաղիկ, իսկ մյուսը հեպատիտ A: Հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 57.1% մանկական հասակում հիվանդացել է ջրծաղիկով, 42.9% կապրիյտ հազով, 14.3% կարմրախտով և 14.3% նշել է խրոնիկական տոնզիլիտ:

Աղյուսակ 32

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց ինֆեկցիոն անամնեզի առանձնահատկությունները

Նոզոլոգիական բնութագիր	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ջրծաղիկ	4	57.1	1	50
Կարմրուկ	3	42.9	-	-
Կարմրախտ	1	14.3	-	-
Քոլթեշ	-	-	-	-
Խրոնիկ տոնզիլիտ	1	14.3	-	-
Թոքաբորբ	-	-	-	-
Յեպատիտ A	-	-	1	50
Էպիդեմիկ պարոտիտ	1	14.3	-	-
Դիզենտերիա	-	-	-	-
Կապուլտիա	3	42.9	-	-

p≤0.05

Ստորև նորկայացված աղյուսակում ցուցադրված է FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիա կրող կանանց սոմատիկ անամնեզի ու սոլմնասիրության արդյունքները

Աղյուսակ 33

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց սոմատիկ հիվանդությունների, վիրահատությունների և տրավմաների կառուցվածքը

Նոզոլոգիական բնութագիր	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Վիրահատություն				
Ստամոքսաղիքային հիվանդություններ	1	14.3	-	-
Միզային համակարգի հիվանդություններ	1	14.3	-	-

Շարունակություն: Աղյուսակ 33

Սիրտ-անոթային	1	14.3	1	50
---------------	---	------	---	----

հիվանդություններ				
Վահանագեղձի հիվանդություններ	-	-	-	-
Ծնչառական հիվանդություններ	2	28.6	-	-
Յիպոֆիզի միկրոադենոմա	1	14.3	-	-
Համակարգային հիվանդություններ	-	-	1	50
Թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ	-	-	-	-
Վիրահատություններ	3	42.9	-	-
Տրավմաներ	-	-	-	-

$p \leq 0.05$

Բերված ալյուսակից ակնհայտ է, որ սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդությունները և համակարգային հիվանդությունները հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց խմբում կազմել են 50%: Հետերոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց 42.9% անամնեզում նշել են վիրահատություն, 28.6% կանայք նշել են վահանագեղձի հիվանդություններ: Հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում մեկական կին անամնեզում նշել են ստամոքսաղիքային համակարգի հիվանդություններ, միզային համակարգի հիվանդություններ և հիպոֆիզի միկրոադենոմա կամ հիպերպրոլակտինեմիա:

Ստորև ներկայացված է FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց դաշտանային ֆունկցիայի առանձնահատկությունները. երկու խմբում էլ կանանց մենարխեյն բոլոր դեպքերում հանդիպել է 12-14 տարիքային խմբում: Դաշտանային ֆունկցիան անմիջապես կարգավորվել է և հաստատվել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 28.6% և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50% մոտ: 1 տարվա ընթացքում և 1 տարուց ավել դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորում և հաստատում հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում և կազմել է համապատասխանաբար 28.6% և 42.9%: Դաշտանային ֆունկցիան չի կարգավորվել հոմոզիգոտ մուտացիայով 50% կանանց մոտ: Դաշտանի տևողությունը 3-4 օր հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 85.7%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50%-ի մոտ:

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտև հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց դաշտանային ֆունկցիայի առանձնահատկությունները

Ցուցանիշներ		FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
		Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Մենարխեի տարիքը	9-11	-	-	-	-
	12-14	7	100	2	100
	>15	-	-	-	-
Դաշտանային ֆունկցիայի կարգավորման տևողությունը	անմիջապես	2	28.6	1	50
	1տ. ընթացքում	2	28.6	-	-
	>1տավել	3	42.9	-	-
	Զիկարգավորվել	-	-	1	50
Դաշտանի տևողությունը	3-4	6	85.7	1	50
	5-6	1	14.3	-	-
	>7	-	-	-	-
Դաշտանային ցիկլի տևողությունը	23-25	-	-	-	-
	26-28	3	42.9	1	50
	29-34	3	42.9	-	-
	>35	1	14.3	-	-
Դաշտանի բնույթը	Նորմալ	6	85.7	1	50
	առատ	1	14.3	-	-
	քիչ	-	-	-	-
	Պերիմենստրուալ արտադրություն	2	28.6	-	-
Դիսմենորեա		-	-	-	-

p≤0.05

Դաշտանի տևողությունը 5-6 օր հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլտացիայով 14.3% կանանց մոտ: Դաշտանային պարբերաչանի տևողությունը 26-28 հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլտացիայով կանանց 42.9%-ի շրջանում և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց 50%-ի

շրջանում: Դաշտանային պարբերաշրջանի տևողությունը 29-34 օր հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 42.9%-ի մոտ: Դաշտանային պարբերաշրջանի տևողությունը 35 օրից ավել հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով 14.3% կանանց շրջանում: Դաշտանի բնույթը եղել է նորմալ հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 85.7%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50%-ի մոտ: Առատ դաշտան հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 14.3%- շրջանում: Պերիմենստրուալ արյունային արտադրությունը նշել են միայն հետերոզիգոտ մուտացիակրող կանանց 28.6%:

Աղյուսակ 35

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց գինեկոլոգիական հիվանդությունների կառուցվածքը

Նոզոլոգիական բնութագիր	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա	1	14.3	-	-
Խրոնիկ էնդոմետրիտ	-	-	-	-
Սալպինգոֆորիտ	1	14.3	-	-
Արտաքին սեռական էնդոմետրիոզ	-	-	-	-
Էնդոմետրիոլմի հիպերպլազի	2	28.6	-	-
Ձվարանի կիստա	1	14.3	-	-
Ադրենոգենիտալ համախտանիշ	-	-	-	-
Առաջնային չբերություն	-	-	-	-

p≤0.05

Շարունակություն: Աղյուսակ 35

Երկրորդային չբերություն	-	-	-	-
Արական չբերություն	-	-	-	-
Արգանդի բնածին արատ	-	-	1	50
Արգանդի ձեռքբերովի արատ	-	-	-	-

Արգանդի միոմա	1	14.3	1	50
ՁՊՅ	-	-	-	-
Ձվարանների և արգանդի վիրահատություններ	-	-	1	50
Ներարգանդային գործողություններ	2	28.6	-	-

$p \leq 0.05$

FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող կանանց գինեկոլոգիական անամեզի ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 35-ում, որից պարզ է դառնում, որ արգանդի պարանոցի պաթոլոգիա, սալպինգոֆորիտ, էնդոմետրիոլմի հիպերպլազիա և ձվարանի կիստա հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց մոտ և կազմել են համապատասխանաբար 14.3%, 14.3%, 28.6%, 14.3%: Արգանդի բնածին արատ հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում:

Արգանդի միոմա հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 14.3%-ի մոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50%-ի շրջանում:

Ներարգանդային գործողություններ նշել են միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով 28.6% կանայք:

Վերարտադրողական ֆունկցիայի ուսումնասիրության արդյունքները բերված են հաջորդ աղյուսակում: 36-րդ աղյուսակից ակնհայտ է, որ գերակշռել են թվով 3 հղիությունները և կազմել են հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում 57.1%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում 50%: Մեկ հղիություն հանդիպել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 14.3%-ի մոտ, երկու հղիություն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 28.6%-ի մոտ: Թվով 4 հղիություն հանդիպել է հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50%-ի շրջանում:

Աղյուսակ 36

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց վերարտադրողական ֆունկցիան

Հղիություններ	FV Leiden +/- (n=7)	FV Leiden ++ (n=2)
---------------	---------------------	--------------------

քանակը	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
1	1	14.3	-	-
2	2	28.6	-	-
3	4	57.1	1	50
4	-	-	1	50
5	-	-	-	-

p≤0.05

Չաչորդիվ ներկայացված է վերարտադրողական անամնեզը.

Աղյուսակ 37

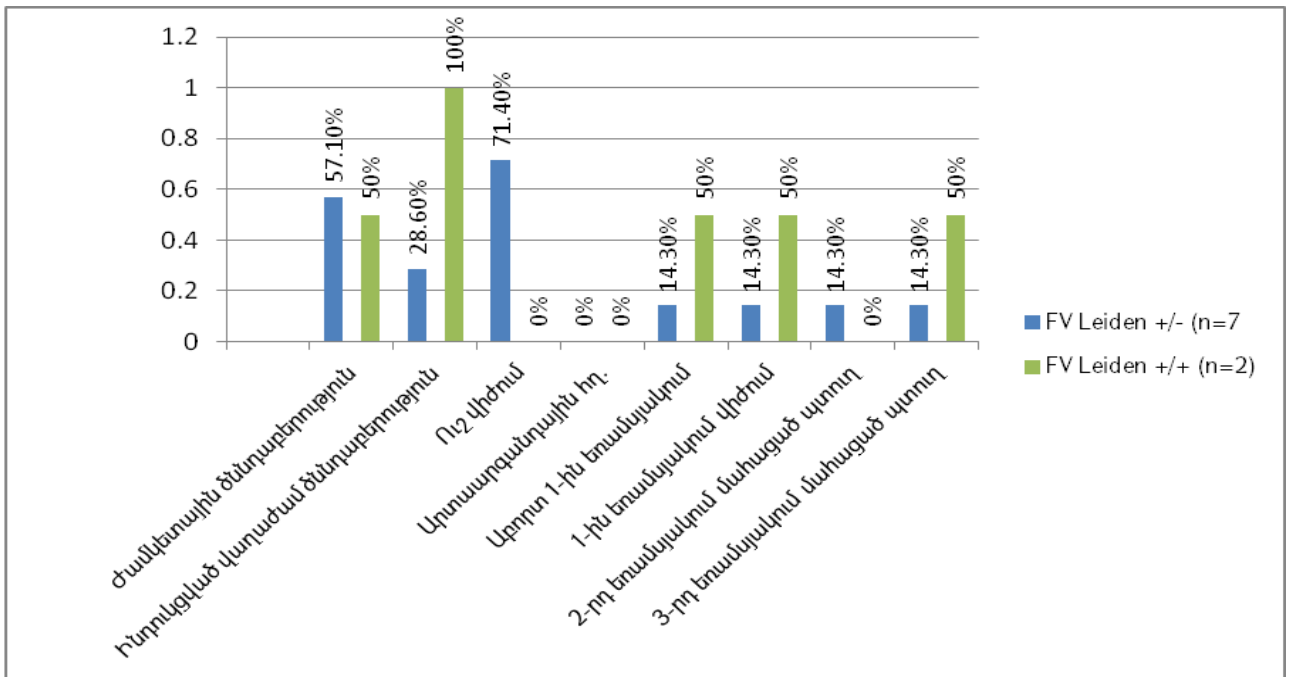
Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտև հոմոզիգոտմուլտացիայով կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները

Վերարտադրողական անամնեզ	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ժամկետային ծննդաբերություն	4	57.1	1	50
Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություն	2	28.6	2	100
Ուշ վիժում	5	71.4	-	-
Արտաարգանդային հղիություն	-	-	-	-
Աբորտ 1-ին եռամսյակում	1	14.3	1	50
1-ին եռամսյակում վիժում	1	14.3	1	50
2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	1	14.3	-	-
3-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	1	14.3	1	50

p≤0.05

Գծապատկեր 14

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտև հոմոզիգոտմուլտացիայով կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները



Բերված պատկերից պարզ երևում է, որ ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը հետերոզիգոտ մուլտացիայով կանանց մոտ կազմել է 57.1%, իսկ հոմոզիգոտ մուլտացիայով կանանց մոտ կազմել է 50%: Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունները պայմանավորված տարբեր մանկաբարձական բարդություններով հետերոզիգոտ մուլտացիայի դեպքում կազմել են 28.6%, իսկ հոմոզիգոտ մուլտացիայի դեպքում 100%: Ուշ վիժումները հանդիպել են միայն հետերոզիգոտ մուլտացիայով կանանց խմբում և կազմել են 71.4%: 1-ին եռամսյակում կատարված արդյունները, 1-ին եռամսյակում տեղի ունեցած վիժումները և 3-րդ եռամսյակում պտղի մահը հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ խմբերում կազմել են համապատասխանաբար 14.3% և 50%: 2-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահ հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուլտացիայի դեպքում:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուլտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզը, որի արդյունքները ներկայացված են հաջորդապես ստորև:

Աղյուսակ 38

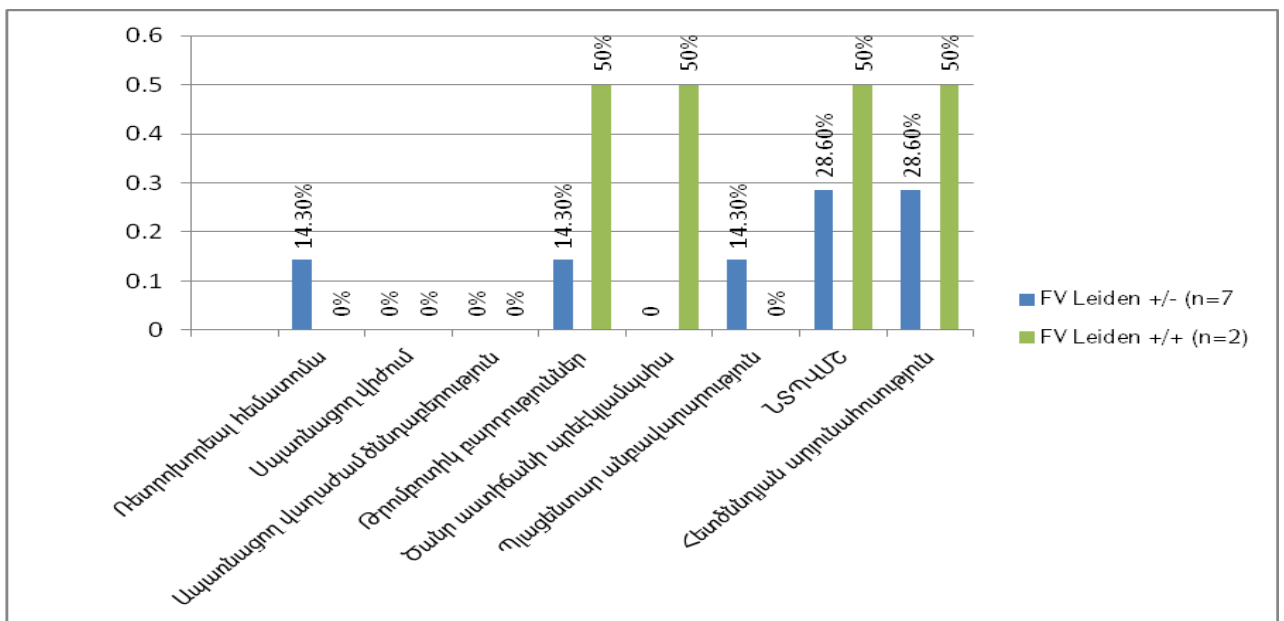
Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուլտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները

Մանկաբարձական անամնեզ	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	1	14.3	-	-
Սպառնացող վիժում	0	0%	-	-
Ապառնացող վաղածամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	1	14.3	1	50
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա	-	-	1	50
Պլացենտար անբավարարություն	1	14.3	-	-
ՆՏՊՎՄԸ	2	28.6	1	50
Հետծննդյան արյունահոսություն	2	28.6	1	50

p≤0.05

Գծապատկեր 15

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլտացիայով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները



Բերված դիագրամից ակնհայտ է դառնում, որ ռետրոխորեալ հեմատոմա հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում և կազմել է 14.3%: Թրոմբոտիկ բարդությունները հետերոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում կազմել են 14.3%, իսկ հոմոզիգոտ մոլտացիայի դեպքում 50%: Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա

հանդիպել է միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում և կազմել է 50%: Պլացենտար անբավարարությունը հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում և կազմել է 14.3%:

ՆՏՊՎՄԾ հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում կազմել է 28.6%, իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց խմբում կազմել է 50%: Նմանատիպ ցուցանիշներ են գրանցվել նաև հետծննդյան արյունահոսությունների դեպքում:

FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիա կրող բոլոր կանայք նախապատրաստվել են հղիության: Նախապատրաստման շրջանում ստացել են ֆոլաթթու և ՑՄՐ: Բոլոր կանայք հղիացել են ինքնուրույն առանց որևէ միջամտության: Հետերոզիգոտ մուտացիա կրող 7 կանանցից 5 (71.4%) կանանց մոտ հայտնաբերվել է հեմոստազի համակարգի ցուցանիշների շեղումներ: Հետերոզիգոտ մուտացիա կրող բոլոր 7 կանանց մոտ հղիության 1-ին եռամսյակն անցել է առանց բարդությունների: Կանանցից մեկի մոտ հղիության 25-26 շաբաթական ժամկետում գրանցվել է ՆՏՊՎՄԾ: Հղին հոսպիտալացվել է և ստացել է համապատասխան բուժում: Դուրս է գրվել 1 շաբաթ անց պահպանված հղիությամբ: ՈւՋՀ հետազոտությամբ շերտազատման հատվածը կազմել է 1.8×0.7 սմ: Նշված հղիությունը կնոջ 4-րդ հղիությունն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, մյուսն ավարտվել է 35 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով կրկին ՆՏՊՎՄԾ կապակցությամբ և 3-րդ հղիությունն ավարտվել է 20 շաբաթական ժամկետում ինքնաբերվիժմամբ: Նշված կնոջ մոտ հղիությունը շարունակվել է մինչև 37-38 շաբաթական և ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով նախորդ կեսարյան հատման պատճառով:

Կանանցից մեկի մոտ չնայած կիրառվող բուժումների հղիության 2-րդ եռամսյակում ախտորոշվեց պտղի ներարգանդային մահ: Նշված հղիությունը կնոջ 4-րդ հղիությունն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, որը բարդացել է հետծննդյան շրջանում ստորին վերջույթի խորանիստ երակների թրոմբոզով: Հաջորդ երկու հղիությունները ավարտվել են 18-19 շաբաթական ժամկետում

ինքնաբեր վիժմամբ: Կնոջ մոտ հայտնաբերվել է նաև AT III –ի ակտիվության նվազում 63.2%: Յետծննդյան շրջանը ընթացել է առանց բարդությունների:

Կանանցից մեկի մոտ հղիության 17-18 շաբաթական ժամկետում գրանցել է ինքնաբեր վիժում: Նշված հղիությունը կնոջ 3-րդ հղիությունն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 19-20 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 7-8 շաբաթական ժամկետում չզարգացող հղիությամբ: Նշված կնոջ մոտ հայտնաբերվել է նաև PC/S ակտիվության նվազում 50.5%:

Մնացած չորս կանանց մոտ հղիությունն ընթացել է հարթ և ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կանանցից երկուսը ծննդալուծվել են կեսարյան հատման ճանապարհով նախորդ կեսարյան հատման կապակցությամբ: Բոլոր 7 կանանց մոտ հետծննդյան շրջանը ընթացել է հարթ: Ծննդաբերած կանանցի մեկի մոտ հղիությունն 4-րդն էր: Նախորդ հղիություններն ավարտվել են ինքնաբեր վիժմամբ: Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը 3-րդն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, որը բարդացել է հետծննդյան արյունահոսությամբ, իսկ մյուս հղիությունը ավարտվել է 25-26 շաբաթական ժամկետում պտղի ներարգանդային մահով: Կեսարյան հատման ճանապարհով ծննդալուծված կանանցից մեկի մոտ հղիությունը 2-րդն էր: Նախորդ հղիության 32 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է պտղի ներարգանդային մահ և կատարվել է կեսարյան հատում:

Կեսարյան հատմամբ ծննդալուծված մյուս կնոջ մոտ հղիությունը 4-րդն էր: Նախորդ երկու հղիություններն ավարտվել են ռինքնաբեր եղջ վիժումներով, իսկ 3-րդ հղիությունը ավարտվել է 37 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատմամբ ՆՏՊՎՄԾ կապակցությամբ: Այսպիսով 7 կանանցից 5 (71.4%) կանանց մոտ հղիությունն ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ, որոնցից 3 (60%) ծննդալուծվել են կեսարյան հատման ճանապարհով, իսկ 2 (40%) ծննդալուծվել են բնական ճանապարհով: Գրանցվել է մեկ ինքնաբեր ուղջ վիժում և մեկ վաղաժամ ծննդաբերություն մահացած պտղով:

Հոմոզիգոտ մոլ տացիայ ու բոլոր կանանց մոտ հայ տնաբերվել է հեմոստազի համակարգի ցուցանիշների շեղումներ: Կանանցից մեկի մոտ հղիության 34 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա և կինը ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով: Հետծննդյան շրջանը ընթացել է հարթ: Նշված հղիությունը կնոջ 5-րդ հղիությունն էր: Նախորդ երեք հղիություններն ավարտվել են 11-12 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ: 4-րդ հղիությունն ավարտվել է 33-34 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատմամբ ծար աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Նշված կնոջ մոտ անամնեզում նշվում է սկլերոդերմիա և հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել է ՀՖՀ:

Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը ավարտվել է 37 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով: Նշված հղիությունը կնոջ 4-րդ հղիությունն էր: Նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 22-23 շաբաթական ժամկետում վաղաժամ ծննդաբերությամբ: Մյուս հղիությունն ավարտվել է 38-39 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ, որը բարդացել է հետծննդյան շրջանում ստորին վերջույթի խորանիստ երակների թրոմբոզով: 3-րդ հղիությունն ավարտվել է 25-26 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ և պտղի ներարգանդային մահով: Ստացված արդյունքները ներկայացված են հաջորդ աղյուսակում

Աղյուսակ 39

Իզոլացված FV Leiden հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլ տացիայ ու կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՑՄՀ և Ֆոլ պթթու կիրառելու դեպքում

Մանկաբարձական անամնեզ	FV Leiden +/- (n=7)		FV Leiden +/+ (n=2)	
	Բացարձակ թիվ	%	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	-	-	-	-
Սպառնացող վիժում	-	-	-	-

p≤0.05

Շարունակություն: Աղյուսակ 39

Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	-	-	-	-
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա	-	-	1	-
Պլացենտար անբավարարություն	-	-	-	-
ՆՏՊՎՄՇ	1	14.3	-	-
Հետծննդյան արյունահոսություն	-	-	-	-
Ժամկետային ծննդաբերություն	2	28.6	1	50
Վաղաժամ ծննդաբերություն	1	14.3	1	50
Կեսարյան հատում	3	42.8	1	50
Մահացած պտուղ 2-րդ եռամսյակում	1	14.3	-	-
Մահացած պտուղ 3-րդ եռամսյակում	-	-	-	-
1-ին եռամսյակում վիժում	-	-	-	-
Ուշ վիժում	1	14.3	-	-
Չզարգացող հղիություն	-	-	-	-

p≤0.05

Իզոլացված FII G202010A գենի իզոլացված մուտացիա հայտնաբերվել է միայն 2 (2.2%) կանանց շրջանում: Նշված գենային մուտացիան հանդիպել է առավել հազվադեպ: Կանանցից մեկի մոտ մուտացիան հոմոզիգոտ է, իսկ մյուս կնոջ մոտ հետերոզիգոտ: Հեմոստազի համակարգի ցուցանիշների շեղումներ հայտնաբերվել են միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կնոջ մոտ:

Հետերոզիգոտ մուտացիայով կնոջ մոտ հայտնաբերվել է նաև ATIII ակտիվության նվազում 65%: Կանայք նույնպես հղիության նախապատրաստման էտապում ստացել են ֆոլաթթու և ՑՄՀ: Հետերոզիգոտ մուտացիայով կնոջ մոտ նախորդ հղիություններից երկուսը ավարտվել են 34-35 շաբաթական ժամկետում վաղաժամ ծննդաբերությամբ և պտղի ներարգանդային աճի դանդաղումով: 3-րդ հղիությունը ավարտվել է 17-18 շաբաթական ժամկետում ինքնաբերվիժմամբ: Ներկա հղիության ընթացքում կինը հղիության 30-31

շաբաթական ժամկետում հոսափտալցվել է սպառնացող վաղաժամ ծննդաբերությունն ախտորոշմամբ: Հղիությունը պահպանվել է և կինը ծննդաբերել է 37 շաբաթական ժամկետում:

Հոմոգիգոտ մուտացիայով կնոջ մոտ նախորդ երկու հղիություններն ավարտվել են 18-19 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ, սիկ մյուս հղիության 24-25 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է պտղի զարգացման արատ՝ հիդրոցեֆալիա և հղիությունը ընդհատվել է: 2006թ-ից կնոջ մոտ ախտորոշվել է երկրորդային չբերություն: Կնոջ մոտ հղիությունը ինքնուրույն տեղի չունեցավ 1 տարվա ընթացքում և կինը հրաժարվեց արտամարմնային բեղմնավորման ճանապարհով հղիանալուց:

3.5 Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցում ունեցող կանանց կլինիկամանեստիկ և վերարտադրողական բնութագիրը, հղիություն և հետծննդյան շրջանի ընթացքի առանձնահատկությունները:

Հետազոտությունների արդյունքում մեկից ավելի ժառանգական թրոմբոֆիլիա հայտնաբերվել է 18 (20%) կանանց շրջանում: Թվով 2 մուտացիա հանդիպել է 16 (88.9%) կանանց մոտ, իսկ 3 մուտացիա հանդիպել է 1 (5.5%) կնոջ մոտ, 4 մուտացիա հանդիպել է 1 (5.5%) կնոջ մոտ: PAI-1 5G/4G գենի մուտացիան նշված խմբում հանդիպել է 14 (77.8%) կանանց մոտ, որոնցից հետերոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 9 (62.3%) կանանց մոտ, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 5 (35.7%) կանանց շրջանում:

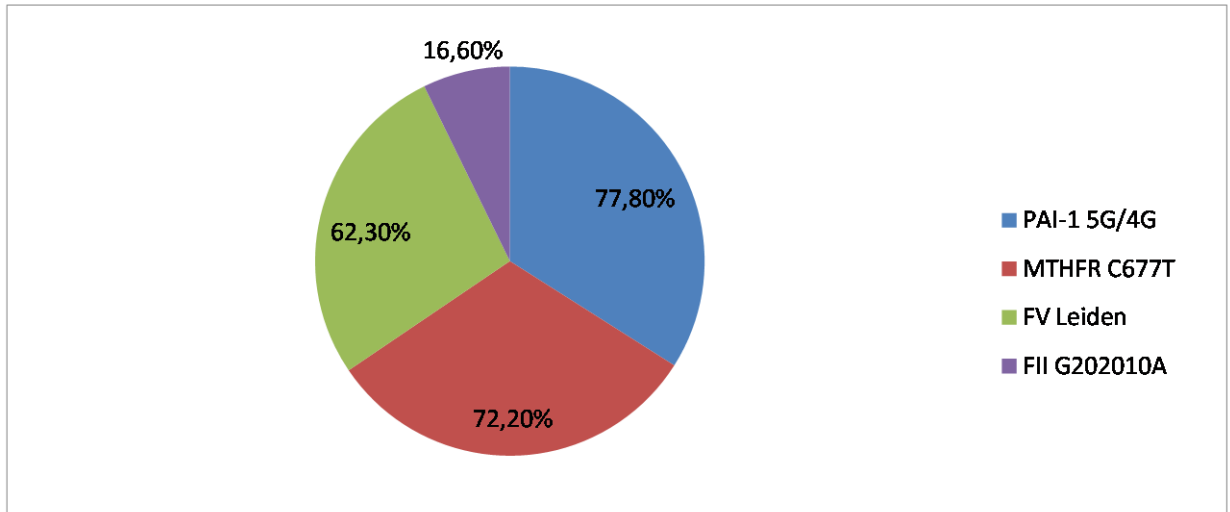
MTHFR C677T մուտացիա հանդիպել է 13 (72.2%) կանանց շրջանում և բոլոր դեպքերում այն հանդիպել է հետերոզիգոտ տարբերակով: FV Leiden մուտացիան հանդիպել է 9 (62.3%) կանանց շրջանում, որոնցից հետերոզիգոտ տարբերակը հանդիպել է 6 (66.7%) դեպքերում, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 3 (33.3%) դեպքերում: FII G202010A գենի մուտացիան նշված խմբում հանդիպել է 3 (16.6%) կանանց շրջանում և բոլոր դեպքերում հայտնաբերվել է հետերոզիգոտ տարբերակը: Ստացված արդյունքները ներկայացված են 13 և 14 պատկերներում:

Ամենահաճախ հանդիպող զուգակցումը հանդիսացել է PAI-1 5G/4G հետերոզիգոտ և MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիաների զուգակցումը: Նշված զուգակցումը հանդիպել է 5 (27.8%) կանանց

մոտ: 5 կանանցից 3 (60%) կնոջ մոտ հետազոտման ընթացքում հայտնաբերվել է հեմոստազի համակարգի ցուցանիշների շեղումներ: Նշված կանանց մոտ վերարտադրողական անամնեզի ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակում 39-ում:

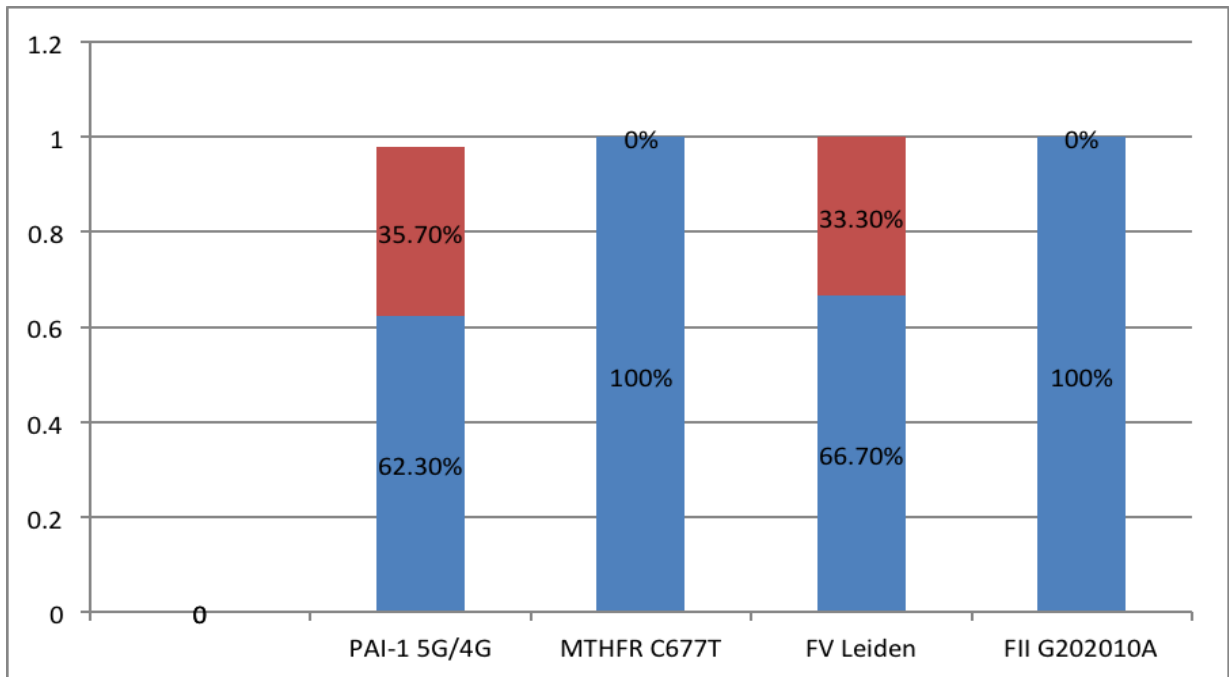
Գծապատկեր 16

Գենային մուտացիաների զուգակցումների դեպքում յուրաքանչյուր մուտացիայի հանդիպման հաճախականությունը



Գծապատկեր 17

Գենային մուտացիաների զուգակցումների դեպքում յուրաքանչյուր գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ տարբերակների մասնաբաժինները



Աղյուսակ 40

PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T գուգակցում ունեցող կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները

Վերարտադրողական անամնեզ	PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T(n=5)	
	Բացարձակ թիվ	%
Ժամկետային ծննդաբերություն	-	-
Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություն	2	40
Ուշ վիժում	2	40
Արտաարգանդային հղիություն	-	-
Աբորտ 1-ին եռամսյակում	-	-
1-ին եռամսյակում վիժում	-	-
2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	-	-
3-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	1	20

p≤0.05

Աղյուսակ 41

PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T գուգակցում ունեցող կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները

Մանկաբարձական անամնեզ	PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T(n=5)	
	Բացարձակ թիվ	%

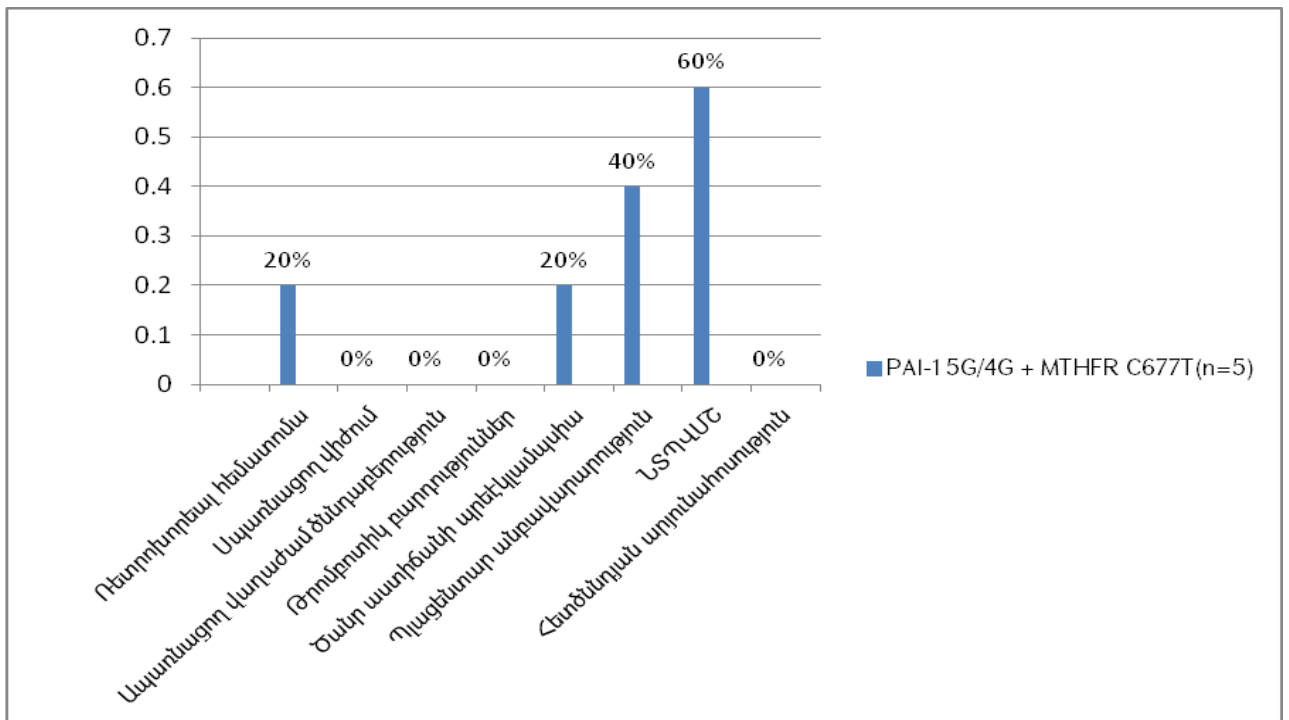
Ռե տր ո խ ո բ ե ալ հ ե մ ա տ ո մ ա	1	20%
Ս պ առ ն ա գ ո ղ վ ի ժ ու մ	0	0%
Ա պ առ ն ա գ ո ղ վ ա ղ ա ժ ա մ ծ ն ն դ ա բ եր ու թ յ ու ն	0	0%
Թր ո մ բ ո տ ի կ բ ար դ ու թ յ ու ն ն եր	0	0%
Ճ ա ն ր ա ս տ ի ճ ա ն ի պր ե է կ լ ա մ պ ի ա	1	20%
Պ լ ա գ ե ն տ ա ր ա ն բ ա վ ա ր ա ր ու թ յ ու ն	2	40%
Ն Տ Պ Վ Մ Շ	3	60%
Հ ե տ ծ ն ն դ յ ա ն ա ր յ ու ն ա հ ո ս ու թ յ ու ն	0	0%

p≤0.05

39-րդ աղյուսակից ակնհայտ է, որ կանանց 40%-ի տեղի է ունեցել վաղաժամ ծննդաբերություն, 40% կանանց մոտ ուշ վիժում և 20% կանանց մոտ 3-րդ եռամսյակում ախտորոշվել է պտղի ներարգանդային մահ: Մանկաբարձական անամնեզի ուսումնասիրության արդյունքում ստացված տվյալները ներկայացված են հաջորդ աղյուսակում:

Գծապատկեր 18

PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T գուգակցում ունեցող կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները



20% կանանց մոտ հայ տնաբերվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա, 20% մատախտորոշվել է ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա, 40% կանանց մոտ ախտորոշվել է պլացենտար անբավարարություն և 60% կանանց մոտ ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ:

Նշված խմբի 5 կանանց հղիության նախապատրաստման էտապում նշանակվել է ֆոլաթթու և ՑՄՐ: 5 կանանցի 1 կնոջ մոտ հղիությունն չառաջացավ 4 ամսվա ընթացքում, իսկ այնուհետև կինը հրաժարվեց մասնակցել հետագա ուսումնասիրություններին: Նշված կինը անամնեզում ունեցել է 3 հղիություններ, որոնցից երկուսը ավարտվել են 16-17 շաբաթական ժամկետում ուշ վիժումով և հղիություններից մեկն էլ ավարտվել է 5-6 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժումով: Նշված կնոջ մոտ հայ տնաբերվել է նաև PC/S ակտիվության նվազում մինչև 65%: Մյուս 4 կանայք հղիացել են ինքնուրույն 3 ամիսների ընթացքում: Բոլոր կանանց մոտ հղիության առաջին եռամսյակն ընթացել է հարթ: Կանանցից մեկի մոտ հղիության 32-33 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ, որը սոնոգրաֆիկ հետազոտությամբ չափվել է 1.2×0.9սմ.: Կինը հոսպիտալացվել է և դուրս է գրվել պահպանված հղիությամբ: Հղիությունը ավարտվել է 37 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ: Նշված կնոջ նախորդ հղիության 30-31 շաբաթական ժամկետում դոպլեր հետազոտությամբ ախտորոշվել է պլացենտար անբավարարություն և հղիությունն ավարտվել է 35-36 շաբաթական ժամկետում պտղի ներարգանդային մահով: Մյուս 3 կանանց մոտ հղիությունն ընթացել է հարթ: Կանանցից մեկը ծննդալուծվել է 38-39 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով նախորդ կեսարյան հատման պատճառով: Նախորդ հղիությունը ավարտվել է 30 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով պլացենտար անբավարարության և ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի կապակցությամբ: Մյուս կնոջ մոտ հղիությունն ավարտվել է 38-39 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կնոջ նախորդ հղիությունը ավարտվել է 18 շաբաթական ժամկետում վիժումով: Մյուս կնոջ մոտ հղիությունը ավարտվել է 37-38 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ: Նախորդ հղիությունն ավարտվել է

25-26 շաբաթական ժամկետում վաղաժամ ծննդաբերությամբ և ՆՏՊՎՄԾ:Յետազոտված բոլոր գեների հետերոզիգոտ մուտացիա հայտնաբերվել է 1 կնոջ մոտ: Կինը անամնեզում նշում է մեկ հղիություն, որն ավարտվել է 18-19 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժումով: Յղիության 7-8 շաբաթական ժամկետում ՌԲՅ հետազոտությամբ հայտնաբերվել է ռետրոխորեալ հեմատոմա: Յղիության նախապատրաստման էտապում կինը ստացել է ՑՄՅ և ֆոլաթթու: Յղիության 7-8 շաբաթական ժամկետում ՌԲՅ հետազոտությամբ ախտորոշվեց չզարգացող հղիություն: Յետազոտվող կանանցից մեկի մոտ հայտնաբերվել է 3 գենային մուտացիաներ: Յայտնաբերվել է FV Leiden հոմոզիգոտ մուտացիա, PAI 5G/4G հետերոզիգոտ մուտացիա և MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիա: Անամնեզում կինը նշում է 18 շաբաթական վիժում և 7-8 շաբաթական վիժում: Կնոջ մոտ ախտորոշվել է երկրորդային չբերություն 5տ: Նշված հղիությունը կնոջ մոտ հաջողվել է արտամարմնային բեղմնավորման ճանապարհով: Կինը հրաժարվեց մասնակցել հետագա ուսումնասիրություններին: Մնացած 11 կանանց մոտ հայտնաբերվել են տարբեր գենային մուտացիաների զուգակցումներ: Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներ կրող կանանց վերարտադրողական անամնեզի ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակում

Աղյուսակ 42

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներով կանանց վերարտադրողական անամնեզի առանձնահատկությունները

Վերարտադրողական անամնեզ	Թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներ (n=11)	
	Բացարձակ թիվ	%
Ժամկետային ծննդաբերություն	2	18
Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերություն	4	36.3
Ուշ վիժում	6	54.5
Արտաարգանդային հղիություն	1	9

Աբորտ 1-ին եռամսյակում	-	-
1-ին եռամսյակում վիժում	2	18
2-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	1	9
3-րդ եռամսյակում մահացած պտուղ	2	18

$p \leq 0.05$

Ակնհայտ է, որ երկու գենային մուտացիա կրող կանանց շրջանում գերակշռել են ուշ վիժումները, որի ցուցանիշը կազմել է 54.5%: Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունների ցուցանիշը կազմել է 36.6% և հիմնականում պայմանավորված են եղել ծանր աստիճանի արտեկլամպիայով և ՆՏՊՎՄԾ: 1-ին եռամսյակի վիժումները կազմել են 18%, 2-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը կազմել է 9%, 3-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը կազմել է 18%: Ժամկետային ծննդաբերությունն հանդիպել է 18% դեպքերում: Նշված կանանց մանկաբարձական անամնեզի ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակում

Աղյուսակ 43

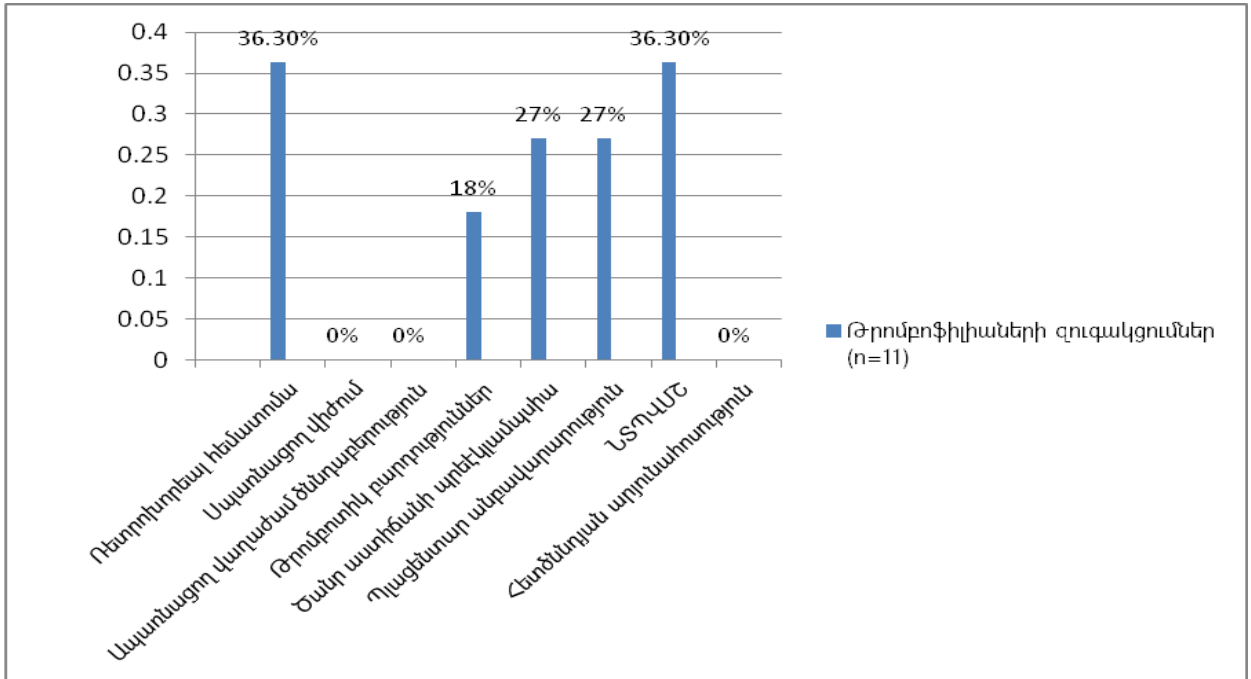
Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները

Մանկաբարձական անամնեզ	Թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներ (n=11)	
	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	4	36.3
Սպառնացող վիժում	-	-
Ասպառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	2	18
Ծանր աստիճանի արտեկլամպիա	3	27
Պլացենտար անբավարարություն	3	27
ՆՏՊՎՄԾ	4	36.3
Հետծննդյան	-	-

p ≤ 0.05

Գծապատկեր 19

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներով կանանց մանկաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները



Բերված պատկերից պարզ է, որ ռետրոսպեկտիվ հետազոտման ընթացքում կանանց 36.3% (ՆՏԴՎՄՇ) զուգակցվել են ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիայի և պլացենտար անբավարարության հանդիպել են 27% հաճախակիությամբ: Թրոմբոտիկ բարդությունները կազմել են 18%:

Հղիության նախապատրաստման էտապում բոլոր 11 կանանց նշանակվել է ՑՄՐ և ֆոլաթթու: 11 կանանցից 9 (81.8%) հղիացել են ինքնուրույն, իսկ 2 (18.2%) կանանց մոտ հղիությունն չստացվեց և նրանք հրաժարվեցին հետագա ուսումնասիրություններից: Նշված կանանցից մեկի մոտ անամնեզում նշվում էր 3 հղիություն: 1-ին հղիությունն ավարտվել էր ժամկետային ծննդաբերությամբ, որը բարդացել էր ստորն վերջույթի խեղ: 2-րդ հղիությունն ավարտվել էր 26-27 շաբաթական ժամկետում պլացենտար անբավարարության ախտորոշմամբ: 3-րդ հղիությունն ավարտվել էր 7-8 շաբաթական ժամկետում չզարգացող հղիությամբ: Մյուս կինը, որը հրաժարվել էր մասնակցել ուսումնասիրության, անամնեզում ունեցել

Էր 2 -հղիություն: Հղիություններից մեկն ավարտվել էր 7-8 շաբաթական ժամկետում ինքնաբեր վիժմամբ, սիկ մյուս հղիությունն ավարտվել էր 20 շաբաթական ժամկետում ՆՏՊՎՄԾ և վիժումով: Նշված կնոջ մոտ հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել է ՀՖՀ: Մնացած 9 կանանց մետ հղիության 1-ին եռամսյակն ընթացել է հարթ: Կանանցից մեկ մոտ չնայած իրականացվող բուժման տեղի է ունեցել 18-19 շաբաթական ժամկետում ուշ վիժում: Նշված կնոջ մոտ հղիությունը 4-րդն էր: Նախորդ հղիություններն ավարտվել էին 1-ին եռամսյակում ինքնաբեր վիժումներով: Նշված կնոջ մետևս հայտնաբերվել է ՀՖՀ: Կանացից մեկի մոտ հղիության 28-29 շաբաթական ժամկետում հայտնաբերվել է պլացենտար անբավարարություն: Կնոջ մոտ երկու գենային մուտացիայից բացի հայտնաբերվել է նաև PC/S ակտիվության նվազում մինչև 55%: Կնոջ նախորդ հղիություններից մեկն ավարտվել է 39-40 շաբաթական ժամկետում ժամկետային ծննդաբերությամբ, որը հետծննդյան շրջանում բարդացել է թոքային զարկերակի մանր ճյուղերի թրոմբոզով: Մյուս հղիությունն ավարտվել է 28 շաբաթական ժամկետում կեսարյան հատման ճանապարհով ծանր աստիճանի արտեկլամպիայի կապակցությամբ: Նորածինը մահացել է կյանքի 3-րդ օրը: Ներկա հղիությունն ավարտվել է կեսարյան հատման ճանապարհով հղիության 34-35 շաբաթական ժամկետում: Հետծննդյան 7-րդ օրը չնայած իրականացվող հակաթրոմբոտիկ բուժման կնոջ մոտ ախտորոշվել է ստորին վերջույթի խորանիստ երակի թրոմբոզ: Կանանցից մեկի մոտ հղիության 34 շաբաթական ժամկետում հայտնաբերվել է ՆՏՊՎՄԾ, որի չաթսը ՈՒԶՀ հետազոտությամբ կազմել է 2.2×1.8 սմ: Կինը հոսպիտալացվել է և ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով: Նշված կնոջ նախորդ հղիությունն ավարտվել է 32 շաբաթական ժամկետում պտղի ներարգանդային մահով: Այդ հղիության 28 շաբաթական ժամկետում ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ և պլացենտար անբավարարություն: Հետծննդյան շրջանը ընթացել է հարթ: Մնացած 6 կանանց մոտ հղիությունն ընթացել է հարթ և ավարտվել է ժամկետային ծննդաբերությամբ: Կանացից մեկը ծննդալուծվել է կեսարյան հատման ճանապարհով նախորդ կեսարյան

հատման պատճառով: Այսպիսով ստացված արդյունքները ներկայացվում են աղյուսակում

Աղյուսակ 44

Ժառանգական թրոմբոֆիլիաների զուգակցումներով կանանց մակաբարձական անամնեզի առանձնահատկությունները ՅՄՀ և Ֆոլաթթու կիրառելու դեպքում

Մակաբարձական անամնեզ	2 մուտացիաների զուգակցումներ (n=13)	
	Բացարձակ թիվ	%
Ռետրոխորեալ հեմատոմա	-	-
Սպառնացող վիժում	-	-
Ապառնացող վաղաժամ ծննդաբերություն	-	-
Թրոմբոտիկ բարդություններ	1	7.7
Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա	-	-
Պլացենտար անբավարարություն	1	7.7
ՆՏՊՎՄԾ	1	7.7
Հետծննդյան արյունահոսություն	-	-
Ժամկետային ծննդաբերություն	8	61.5

p≤0.05

Ծարուսակություն: Աղյուսակ 44

Վաղաժամ ծննդաբերություն	2	15.4
Կեսարյան հատում	4	30.8
Մահացած պտուղ 2-րդ եռամսյակում	-	-
Մահացած պտուղ 3-րդ եռամսյակում	-	-
1-ին եռամսյակում վիժում	-	-
Ուշ վիժում	1	7.7%
Չզարգացող հղիություն	-	-

p≤0.05

Այս փուլում ստացվում է, որ ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը կազմել է 61.5%, վաղաժամ ծննդաբերությունը կազմել է 15.4%, կեսարյան հատումները կազմել են 30.8%: Թրոմբոտիկ բարդությունները, պլացենտար անբավարարությունը և ուշ վիժումները կազմել են 7.7%:

ԳԼՈՒԽ 4

ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԼՈՒՄԻ ԹՅՈՒՆ

1. Պտղի կորստի համախտանիշի դեպքում ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հիմնական պոլիմորֆիզմների հաճախականությունը կազմել է 36%: Առավել հաճախ հանդիպել է PAI-1 5G/4G հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակները և կազմել են 42.8%: Հանդիպման հաճախականությամբ մյուս տեղը գրավել է MTHFR գենի հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ տարբերակները, որոնց ցուցանիշը կազմել է 35.7%: FV Leiden մուտացիան հանդիպել է 16.9% դեպքերում, իսկ FII G20210A հանդիպել է 4.5% դեպքերում: Մեկից ավելի գենային մուտացիաներ հանդիպել են 20% կանանց շրջանում: Նշված կանանց մոտերկու մուտացիայի գույքակցումը հանդիպել է առավել հաճախ

կազմել է 88.9%, երեք և չորս գենային պոլիմորֆիզմների զուգակցում հանդիպել է 5.5% դեպքերում:

2. Բոլոր գենային մուտացիաների կազմում գերակշռել են հետերոզիգոտ տարբերակները: PAI-1 հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 25%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 17.8%: MTHFR C677T հետերոզիգոտ մուտացիան կազմել է 26.7%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 9%: FV G1691A հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 13.4%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 3.5%: FII G20210A հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 3.5%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 0.9%:

3. Չուգակցված մուտացիաներով կանանց շրջանում PAI-1 մուտացիան կազմել է 77.8%, որոնցից հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 62.3%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 35.7%: MTHFR C677T մուտացիան նշված խմբում կազմել է 72.2% և հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ տարբերակով: FV Leiden մուտացիան զուգակցումներով հանդիպել է 62.3% կանանց մոտ, որոնցից հետերոզիգոտ տարբերակը կազմել է 66.7%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակը 33.3%: FII G20210A մուտացիան հանդիպել է նշված խմբում 16.6% դեպքերում և միայն հետերոզիգոտ տարբերակով:

4. Հիմնական խմբում ATIII և PC/S ակտիվության անբավարարությունը հանդիպել է գրեթե նույն հաճախականությամբ և կազմել է համապատասխանաբար 10% և 11%, իսկ ստուգիչ խմբում նշված ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 2.8% և 2.8%: ՅՅ հիմնական խմբում կազմել է 5.5%, իսկ ստուգիչ խմբում չի հայտնաբերվել:

5. Ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը հիմնական խմբում կազմել է ընդամենը 26.6%: Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունները կազմել են 30%, ուշ վիժումները 61.1%: 3-րդ եռամսյակում պողի ներարգանդային մահը հիմնական խմբում կազմել է 20%, 2-րդ եռամսյակում՝ 8.9%:

6. Ռետրոխորեալ հեմատոմաները հիմնական խմբում կազմել են 22.2% իսկ ստուգիչ խմբում 0%: Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիան և ՆՏԴՎՄԾ հիմնական խմբում կազմել է 19% և 15.5%: Յետծննդյան արյունահոսությունները հիմնական խմբում կազմել են 7.8%, իսկ

ստուգիչ խմբում 2.8%: Թրոմբոտիկ բարդությունները կազմել են 13.3% հիմնական և 5.7% ստուգիչ խմբում:

7. MTHFR C677T գենի իզոլացված մուտացիայի դեպքում առավել հաճախ հանդիպել են ուշ վիժումները, որի ցուցանիշը հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել է 76.4%, իսկ հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել է 70%: ՑՄՐ և ֆոլաթթվով բուժման պայմաններում նշված խմբի կանանց մոտ ուշ ինքնաբեր վիժումներ չեն արձանագրվել: 1-ին եռամսյակում ինքնաբեր վիժման ցուցանիշը հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում կազմել է 47%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 20%, իսկ բուժման ֆոնի վրա նշված ցուցանիշները կազմել են 0%(OR= 0.2819 CI 95%: 0.1504-0.5283): 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահվան ցուցանիշը կազմել է հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 20%, իսկ հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում 5.9%, ինչը չի գրանցվել բուժման ֆոնի վրա (OR= 0.1793 CI 95%: 0.09237-0.3268): Ժամկետային ծննդաբերությունը հետերոզիգոտ տարբերակով կանանց մոտ կազմել է 23.5%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 10%: Սակայն բուժում ստացած կանանց մոտ այս ցուցանիշը զգալիորեն փոփոխվել է և կազմել է համապատասխանաբար 73.3% (OR= 0.3519 CI 95%: 0.1583-0.7820) և 60%(OR= 0.07407 CI 95%: 0.03443-0.1594): Ստացվում է, որ ՑՄՐ և ֆոլաթթվի կիրառման դեպքում ժամկետային ծննդաբերության հաճախականությունը ավելացել է 50%-ով: Ռետրոսպեկտիվ հետազոտմաների հաճախականությունը մինչև դեղորայքի կիրառումը կազմել է հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում 29.4%, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում 40%: Նշված ցուցանիշը բուժման պայմաններում կազմել է համապատասխանաբար 27% (OR= 0.3750 CI 95%: 0.1992-0.7060) և 20% (OR= 0.8630 CI 95%: 0.4667-1.596): ՆՏՊՎՄԾ ցուցանիշը կազմել է մինչև բուժումը հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում 23.5% և հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում՝ 40%: Բուժման պայմաններում նշված ցուցանիշը կազմել է համապատասխանաբար 6.7%(OR= 0.2671 CI 95%: 0.1088-0.6554) և 0%(OR= 0.007432 CI 95%: 0.0004485-0.1232): Թրոմբոտիկ բարդությունները կազմել են մինչև բուժումը 5.8% և 10%, իսկ բուժման դեպքում նվաճ ցուցանիշը դարձել է 0%(OR= 0.04288 CI 95%: 0.002476-0.7427):

8. PAI-1 գենի հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մոլ տացիանորի դեպքում ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը կազմել է համապատասխանաբար 35% և 35.7%: Նշված ցուցանիշը ՅՄՆ և \$ոլ արթուկիրառելուց հետո կազմել է 53% (OR= 0.4775 CI 95%: 0.2704-0.8431) և 64% (OR= 0.3164 CI 95%: 0.1776-0.5638): Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության ցուցանիշը կազմել է հետերոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց շրջանում 30%, իսկ հոմոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց շրջանում այն կազմել է 57.1%: Նշված ցուցանիշը բուժման պայմաններում կազմել է 23.5% (OR= 0.4243 CI 95%: 0.2402-0.7495) և 35.7% (OR= 0.5974 CI 95%: 0.3151-1.133): Ուշ վիժումները հանդիպել են հետերոզիգոտ մոլ տացիայով 55% կանանց շրջանում և 50% հոմոզիգոտ մոլ տացիա կրող կանանց շրջանում: Բուժման պայմաններում նշված ցուցանիշը կազմել է 17.6% (OR= 0.1796 CI 95%: 0.09426-0.3422) և 0% (OR= 0.004975 CI 95%: 0.0003005-0.08236): 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահ գրանցվել է հետերոզիգոտ մոլ տացիա կրող կանանց 25% շրջանում և 42.3% հոմոզիգոտ մոլ տացիա կրող կանանց շրջանում: Նշված ցուցանիշը բուժման պայմաններում կազմել է 0% (OR= 0.1039 CI 95%: 0.04377-0.2469) և 7.1% (OR= 0.01473 CI 95%: 0.0008820-0.2460): 2-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային ցուցանիշը կազմել է հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ խմբերում՝ 20% և 14.3%, իսկ բուժման պայմաններում 2-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահ չի գրանցվել (OR= 0.01954 CI 95%: 0.001163 to 0.3282, OR= 0.02968 CI 95%: 0.001744 to 0.5052): 1-ին եռամսյակում ինքնաբեր վիժում հանդիպել է միայն հետերոզիգոտ մոլ տացիայով կանանց 35%-ի մոտ, որը բուժման պայմաններում նվազել է և կազմել է 5.9% (OR= 0.009179 CI 95%: 0.0005531 to 0.1524): Պլացենտար անբավարարությունը հանդիպել է հետերոզիգոտ մոլ տացիայով 10% կանանց շրջանում և հոմոզիգոտ մոլ տացիայով 21.4% կանանց շրջանում, իսկ բուժման պայմաններում պլացենտար անբավարարություն գրանցվել է միայն հոմոզիգոտ մոլ տացիա կրող 14.3% (OR= 0.6124 CI 95%: 0.2915 to 1.286, OR= 0.04288 CI 95%: 0.002476 to 0.7427) կանանց շրջանում:

9. FV C1691A հետերոզիգոտ մոլ տացիայի դեպքում ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը կազմել է 57.1%, իսկ հոմոզիգոտ

տարբերակի դեպքում 50%: SUR և ֆոլաթթվի կիրառման պայմաններում ցուցանիշը հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում մնացել է նույնը (OR= 1 CI 95%: 0.5744 to 1.741), իսկ հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել է 28.6% (OR= 3.245 CI 95%: 1.806 to 5.832), որը ամենայն հավանականությամբ բացատրվում է վաղաժամ ծննդալուծմամբ: Ուշ վիժումները հանդիպել են հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում միայն և կազմել է 71.4%, իսկ բուժման դեպքում կազմել է 14.3% (OR= 0.06649 CI 95%: 0.03265 to 0.1354): Բուժման պայմաններում նվազել է ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերության ցուցանիշը, որը հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում 28.6%-ից դարձել է 14.3% (OR= 0.3986 CI 95%: 0.1957 to 0.8117), իսկ հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում 50% (OR= 0.004975 CI 95%: 0.0003005 to 0.08236): Այսինքն նկատվել է ցուցանիշի նվազում 50%-ի չափով: 2-րդ և 3-րդ եռամսյակներում պտղի ներարգանդային մահը գրանցել է հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց 14.3%-ի շրջանում: 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահ գրանցվել է միայն հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում և կազմել 50%: Բուժման պայմաններում նշված ցուցանիշները դարձել են 0% (OR= 4.926E-05 CI 95%: 9.624E-07 to 0.002521): ՆՏՊՎՄԾ և ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիա հանդիպել է հոմոզիգոտ մուտացիայով կանանց 50% մոտ, իսկ բուժման պայմաններում այս ցուցանիշը կազմել է 0% (OR= 0.004975 CI 95%: 0.0003005 to 0.08236) և նորից 50% (OR= 1.000 CI 95%: 0.5744 to 1.741): Նկատվել է ՆՏՊՎՄԾ ցուցանիշի կրկնակի նվազում հետերոզիգոտ մուտացիայով կանանց շրջանում:

10. Գենային մուտացիաների զուգակցումներից առավել հաճախ հանդիպել է PAI-1 5G/4G + MTHFR C677T մուտացիան: Նշված մուտացիայի պարագայում առավել հաճախ ախտորոշվել է ՆՏՊՎՄԾ, որը կազմել է 60%, իսկ բուժման դեպքում ցուցանիշը կազմել է 10% (OR= 0.07407 CI 95%: 0.03443 to 0.1594): Ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը 0%-ից դարձել է 40% (OR= 134.55 CI 95%: 8.119 to 2229.9): Նշված զուգակցման դեպքում 3-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը կազմել է 20%, իսկ բուժման դեպքում նշված ախտաբանությունը չի գրանցվել (OR= 0.01954 CI 95%: 0.001163 to 0.3282): Այլ 2 մուտացիաների զուգակցման դեպքում առավել հաճախ հանդիպել է ուշ վիժումը, որը կազմել է

54.5%: 2-րդ եռամսյակում մահացած պտղի ցուցանիշը կազմել է 9%, իսկ 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահը կազմել է 18%: Ռետրոխորեալ հեմատոմաները և ՆՏՊՎՄՇ հանդիպել է 36.6% դեպքերում, իսկ պլացենտար անբավարարությունը և ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիան 27%: Ռետրոխորեալ հեմատոման հանդիպել է 36.3% դեպքերում: Բուժման պայմաններում նշված կանանց մոտակատվել է ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշի դրական դինամիկա և այն կազմել է 61.5%: Թրոմբոտիկ բարդությունները մինչ բուժումը կազմել են 18%, իսկ բուժման պայմաններում կազմել է 7.7% (OR= 0.3961 CI 95%: 0.1635 to 0.9595): Ծանր աստիճանի պրեէկլամպսիան (OR= 0.2351 CI 95%: 0.1008 to 0.5483) և ՆՏՊՎՄՇ (OR= 0.1481 CI 95%: 0.06463 to 0.3392) բուժման պայմաններում հանդիպել են 7.7% կանանց շրջանում:

Եզրակացություններ

1. Հիմնական ժառանգական թրոմբոֆիլիաները՝ PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, F5 G1691A, F2 G20210A ՊԿՅ դեպքում հանդիպել են կանանց 36% շրջանում: Ժառանգական թրոմբոֆիլիաներ կրող կանանց շրջանում նկատվել է բարդացած թրոմբոտիկ անամնեզ 16% դեպքերում, բազմակի վերարտադրողական կորուստներ (3 և ավելի) 39% դեպքերում:
2. ՀՅՀ և Ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի ակտիվության անբավարարության զուգակցումը, ինչպես նաև ժառանգական թրոմբոֆիլիաների միմյանց հետ զուգակցումը զգալի բացասական ազդեցություն են թողնում կյանքի որակի, հղիության ընթացքի և ելքի, հետծննդյան շրջանի ընթացքի վրա: Ֆիզիոլոգիական հակակոագուլյանտային համակարգերի ակտիվության անբավարարությունը 3 անգամ ավելի հաճախ հանդիպել է հիմնական խմբում: PC/S ակտիվության անբավարարությունը հիմնական խմբում կազմել է 10%, սիկստուզիչ խմբում 1% (OR= 3.996 CI 95%: 1.079 to 14.795): ATIII-ի դեպքում ցուցանիշը գրեթե նույնն է:
3. PAI-1 գենի հոմոզիգոտ մուտացիան հանդիսանում է վերարտադրողական կորուստների և մանկաբարձական

բարդությունների ռիսկի գործոն: Հետերոզիգոտ մուտացիայի հետ համեմատած 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահը հանդիպել է գրեթե կրկնակի հաճախակազմել է 42.3% (OR= 2.172 CI 95%: 1.190 to 3.967): Հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում հետերոզիգոտ մուտացիայի համեմատ ծանր աստիճանի արեելկամպսիաների ցուցանիշը կրկին հանդիպել է կրկնակի հաճախակազմել է 42.8% (OR= 3.018 CI 95%: 1.607 to 5.666), իսկ թրոմբոտիկ բարդությունների դեպքում հոմոզիգոտ տարբերակի ցուցանիշը գերակշռել է գրեթե եռակի և կազմել է 28.6% (OR= 3.676 CI 95%: 1.679 to 8.046):

4. MTHFR C677T հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում ՆՏՊՎՄԾ հետերոզիգոտ մուտացիայի համեմատ կրկնակի հաճախ է հանդիպել և կազմել է 40% (OR= 2.232 CI 95%: 1.208 to 4.125): 3-րդ եռամսյակում պտղի ներարգանդային մահվան ցուցանիշը հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում գրեթե 4 անգամ գերազանցել է հետերոզիգոտ տարբերակի պայմաններում նշված ցուցանիշին և կազմել է 20% (OR= 3.917 CI 95%: 1.500 to 10.229): MTHFR C677T հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում ժամկետային ծննդաբերության ցուցանիշը ՅՄՐ և \$ոլաթթվի կրառման պայմաններում կազմել է 60%, իսկ մինչ բուժումը այն կազմել է 10% (OR= 0.07407 CI 95%: 0.03443 to 0.1594), իսկ հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում կազմել է 73.3%, իսկ մինչ բուժումը՝ 23.5% (OR=0.1168 CI 95%: 0.06178 to 0.2208):
5. F5 G1691A հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում ի տարբերություն և հետերոզիգոտ մուտացիայի հետ ծննդյան արյունահոսության, ՆՏՊՎՄԾ ցուցանիշները կրկնակի գերակշռել են (OR= 2.571 CI 95%: 1.430 to 4.624): Թրոմբոտիկ բարդությունների դեպքում հոմոզիգոտ մուտացիայի պայմաններում ցուցանիշը քառակի անգամ է գերակշռել նույն ցուցանիշին հետերոզիգոտ մուտացիայի համեմատ և կազմել է 50% (OR= 6.143 CI 95%: 3.088 to 12.219): Ծանր աստիճանի արեելկամպսիաների հետերոզիգոտ տարբերակի դեպքում չի հանդիպել, իսկ հոմոզիգոտ տարբերակի դեպքում կազմել է 50% (OR= 0.004975 CI 95%: 0.0003005 to 0.08236): Ինդուկցված վաղաժամ ծննդաբերությունները կապված զանազան մանկաբարձական

բարդությունների հետ հոմոզիգոտ մուտացիայի դեպքում կազմել է 100%, իսկ հետերոզիգոտ մուտացիայի դեպքում՝ 28.6% (OR= 0.01266 CI 95%: 0.0007597 to 0.2108):

6. Նախագեստացիոն նախապատրաստումը և հղիության ընթացքում ՑՄՐ և ֆոլաթթվի կիրառումը նպաստում է հղիության ընթացքի, ելքի և հետծննդյան շրջանի ընթացքի բարդությունների նվազմանը:

Գործնական առաջարկություններ

1. Հաշվի առնելով մանկաբարձական և թրոմբոտիկ բարդությունների բարձր ռիսկը, անամնեզում պտղի կորստի համախտանիշ ունեցող կանայք պետք է հետազոտվեն ժառանգական թրոմբոֆիլիաների նկատմամբ: Խորհուրդ է տրվում իրականացնել առավել տարածված PAI-1 5G/4G, MTHFR C677T, FV G1691A, FII G20210A գենային պոլիմորֆիզմների հայտնաբերմանն ուղղված հետազոտություններ:
2. Իրականացնել տարբերակված նախագեստացիոն նախապատրաստում:
3. Կիրառել ֆոլաթթու 5մգ. դեղաչափով ամբողջ հղիության ընթացքում՝ ՊԿՐ և ժառանգական թրոմբոֆիլիաների հիմնական գենային պոլիմորֆիզմներ կրող կանանց շրջանում:
4. Գենային պոլիմորֆիզմների պայմաններում իրականացնել ՑՄՐ թերապևտիկ դեղաչափերի՝ 0.3մՄ կիրառում ամբողջ հղիության ընթացքում, նույնիսկ հեմոստազի համակարգի նորմալ ցուցանիշների դեպքում:
5. Կիրառել ՑՄՐ թերապևտիկ դեղաչափերը նաև հետծննդյան շրջանում 6-8 շաբաթների ընթացքում թրոմբոտիկ բարդություններից խուսափելու նպատակով:

Գրականություն

1. Бокарев, И.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение [текст] /И.Н. Бокарев, М.И. Бокарев // Клин.мед. - 2002.-№5.-С.4-8.

2. Кашежева, А.З. Гемокоагуляционные аспекты развития гипергомоцистеинемии / А.З.Кашежева, В.С.Ефимов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №4(4). - С.32-33
3. Кашежева, А.З. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии / А.З. Кашежева, В.С. Ефимов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2001. - №1(5). - С.14-18.
4. Кирющенков, П.А., Клиноко-иммунологическое значение аутоантител к хорионическому гонадотропину при невынашивании беременности / П.А. Кирющенков [и др.] // Акушерство и гинекология. - 1996. - №4. - С.14-16.
5. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. Триада – X, 2004. 80с.
6. Макацария, А.Д., Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. — 2006. - спец выпуск. - С.2-10.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — М. Медицинское информационное агенство. - 2007. 1206 стр.
8. Озолия, Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоемболий в акушерстве и гинекологии: автореф. дис.... доктора мед.наук: 14.00.01 / Озолия Л. А. ; [Российский государственный медицинский университет] - Москва, 1998. - 46с. - Библиогр.: С.44-46.
9. Савельева, Г.М., Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия / Г.М.Савельева, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева // Акушерство и гинекология. - 2000. - №3. - С.3-5.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. - М.: Триада X, 2005. - 304с. - Библиогрф.: стр. 113-115.
11. Чермашенцев, А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис. канд.мед.наук: 14.00.01 / Чермашенцева Александр Александрович; [Российский государственный медицинский университет] - Москва, 2005. — 25 с. — Библиогр.: с 3-5.
12. Чернуха, Е.А., Нарушения в системе гемостаза в послеродовом периоде и их коррекция / Е.А. Чернуха, С.К. Кочиева, Т.В. Бабичева // Акушерство и гинекология. - 2007. - №1. - С. 16-21.

13. Aksoy, M. The role of thrombophilia related to Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations in recurrent abortions / M. Aksoy [et al.] // J Pak Med Assoc. - 2005.-Vol. 55(3).- P. 104-108.
14. Altomare, I. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature / I. Altomare, A. Adler, L.M. Aledort, // Thrombosis Journal.- 2007. P.5-17.
15. Amiral, J . Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced* thrombocytopenia (Letter) / J. Amiral // Thromb Haemost.- 1992.-Vol. 68.- P. 95-96.
16. Anderson, A. Decreased serum homocysteine in pregnancy /A. Anderson//Eur. J. Chem. Clin. Biochem.- 1992. -Vol.30- P.377-379
17. Arepally, G.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin / G.M. Arepally, I.M. Maver // Blood.- 2001.- Vol.98.-P. 1252-1254.
18. Badracco, M.A. Recurrence of Venous Thromboembolism and the Use of Oral Contraceptives [text] /M.A. Badracco, M. Vessey // BMJ.- 1974. - Vol.2.-P.215-217.
19. Bertina, R.M. Laboratory diagnosis of resistance to activated protein C / R. Bertina // J. Thrombosis and Haemostasis.-1995.-Vol.78.-№1.- P.478-483.
20. Bertina, R.M. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R.M. Bertina [et al.] // Nature.- 1994,-Vol. 369. -P.64-67.
21. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. Arch Intern Med 2007; 167:497
22. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // Thromb Res.- 2004,- Vol. 114.- 409p.
23. Brenner, B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss / B. Brenner // J Thromb Haemost. - 1999. - Vol. 82.-№ 2.-P.634-641.
24. Brenner, B. Thrombophilia and fetal loss / B. Brenner // Seminars in Thromb Haemost. - 2003. - Vol.29(2).- P. 165-170.
25. Clark, P. Activated Protein C Sensitivity, Protein C, Protein S and Coagulation in Normal Pregnancy /P. Clark et al. // Thromb Haemost.-1998. -Vol.79.-P.1166-1170.
26. Coppens, M. Inherited thrombophilias [text] / M. Coppens, S.P. Kaandorp, S. Middeldorp // Obstet Gynecol Clin North Am. -2006.-Vol.33(3).-P.357- 374.

27. Coulam, C. B. Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage / Coulam B. Carolyn et al. // American Journal of Reproductive Immunology.- 2006.- P.360-368
28. Craven, C.M. Placental basal plate formation is associated with fibrin deposition in decidual veins at sites of trophoblast cell invasion / C.M. Craven, L.R. Chcdwick, K. Ward // Am J Obstet Gynecol.- 2002.-Vol.186. -P.291-296.
29. Dahlback, B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene, / B. Dahlback //Haemostasis.- 1994.- Vol.24.- P.139-151.
30. Dahlback, B. Inherited thrombophilia, resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism / B. Dahlback // J. Blood.-1995.-№ 85.- P.607-614 .
31. Dawson, S. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in hcpG2 cells /S. Dawson [et al.] //J. Biol. Chem.- 1993.- Vol.268.- P.1739-1743
32. DeAngelo, A. Hyperhomocysteinemia and* venous thromboembolic diseases /A. DeAngelo [et al]«// Haematologica. - 1997 - Vol. 82. - P. 211-219.
33. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, R'eitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis / Den Heijer M, Koster T, Blom HJ//N Engl J Med 1996; 334:p. 759-762.
34. DeVries, J.P. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies /J.P. DeVries // Br. J. Obstet. Gyn.- 1997. Vol.104-P.1248-1254.
35. Dizon-Townson, D. The relationship of factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus / D. Dizon-Townson et al. // Obstet Gynecol. - 2005. -Vol. 106.- P.517-524.
36. Eriksson, P. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activatorinhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction / P. Eriksson [et al] //Proc Natl Acad Sci U S A.- 1995.- Vol. 92. - P.1851-1855.
37. Feng, Q. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation. /Q. Feng et al. //Placenta. -2000. -Vol.21.-P. 184-193.

38. Ferrari, E. Maladie Thromboembolique Veineuse Chez La Femme Enceinte / E. Ferrari et al, // Sang Thrombose Vaisseaux.- 1999. - Vol.11.-P.16-19.
39. Floridon, C. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies, / C. Florida [et al] // Placenta.- 2000,- Vol.21 .-P.754-762.
40. Folkeringa, N, Brouwer, JL, Korteweg, FJ, et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects/ Folkeringa, N, Brouwer, JL, Korteweg, FJ// Br J Haematol 2007; 138:p 110.
41. Friend, J.R. Kakkar W. The diagnosis of deep venous thrombosis. / J.R. Friend, V.V. Kakkar // J Obstet Gynaecol BrCommonw. -1970.-Vol.77.- P.820-823.
42. Georg-Friedrich, von Tempelhoff Incidence of the Factor V Leiden mutation, Coagulation Inhibitor Deficiency, and Elevated Antiphospholipid- antibodies in Patients with Preeclampsia or HELLP-Syndrome. / Georg-Friedrich, von Tempelhoff [et al] // Thrombosis Research.- 2000.- P.363-365.
43. Gerhardt, A. Prothrombin and Factor V Mutations in Women With a History of Thrombosis During Pregnancy and the Puerperium. /A. Gerhardt [et al] // N Engl Med.- 2000.-Vol.342.-P.374-380.
44. Ginsberg, J.S. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease / J.S. Ginsberg [et al] // Thromb Haemost. -1989.-Vol.61.-P. 189-196.
45. Ginsberg, J.S. Use of Antithrombotic agents during pregnancy / J.S. Ginsberg, J. Hirsh J // Chest.- 1998.-Vol. 114.-P.524-530.
46. Ginsberg, J.S. Venous Thrombosis During Pregnancy: Leg and Trimester of Presentation / J.S. Ginsberg [et al] // Thromb Haemost.- 1992.-Vol. 67. -P.519-520.
47. Girling, J., Inherited thrombophilia and pregnancy / J. Girling, M. de Swiet // Curr Opin Obstet Gynecol. - 1998. - Vol.10. - P.135-144.
48. Glueck, C.J. Increased Frequency of the Hypofibrinolytic 4G/4G Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene in Women with Obstetric Complications /C.J. Glueck [et al] // Obstet Gynecol.- 2001.-Vol. 91.- P.44-48.
49. Grandone, E. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications /E. Grandone, M. Margaglione // Best Practice and Research Clin. Haematol. -2003.- Vol.16.- №2. - P.321-332.
50. Greer, I.A. The Challenge of Thrombophilia in Maternal-Fetal Medicine / I.A. Greer // N Engl Med.- 2000. -Vol. 342.-P.424-425.

51. Greer, I.A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues /I.A. Greer// Lancet. - 1999. - Vol. 353 - P.1258-1265.
52. Greer, I.A. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology / I.A. Greer // Baillieres Clin. Obstet Gynaecol.- 1997.-Vol.II.-P.403-430.
53. Gris, J.C. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal-loss and no thrombotic antecedent-the Nimes Obstetricians and Haematologists study 5 (NOHA5) / J.C. Gris, I. Qere, F. Monpeyroux // Thromb Haemost. -1999.-Vol.81.- P.891-899.
54. Gris, J.C. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology / J.C. Gris [et al] // J Lab Clin Med.- 1993.-Vol.I22.-P.606-615.
55. Gris, J.C. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study /J.C. Gris [et al] // Thromb Haemost. - 1997.- Vol.77.-P. 1096-1103.
56. Hashimoto, H. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis/H. Hashimoto [et al]// Ther. Apher. -1998.-Vol.2.-№4.-P.268-272.
57. Hessmer, M. Prevalence of prothrombin G20210A factor, FV G1691A (Leiden) and MTHFR C677T in seven, different population determined by multiplex allelespecific risk /M. Hessmer [et al] // Thromb. Haemost.- 1999.-№81-P-733.
58. Jorgenson, E. Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) polymorphism 4G/5G is associated with prostate cancer among men with a positive family history / E. Jorgenson [et al] // Prostate.- 2007.- Vol.67(2). - P. 172-177.
59. Keijzer, M.B. No interaction between factor V Leiden and* hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis. Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study /M.B. Keijzer [et al] //Thromb Haemost.- 2007.-Vol.97(I).-P.32-37.
60. Kittner, S.J. Pregnancy and the risk of stroke /S.J. Kittner [et al] // N Engl Med.- 1996. -Vol.335.-P.768-774.
61. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications / J.L. Kujovich // Am J Obstet Gynecol.- 2004.- Vol. 191.-P.412-424.

62. Kupferminc, M.J. A Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia / M.J. Kupferminc [et al] // *Hypertens Pregnancy*.-2001.-Vol.20.-P.35-44.
63. Kyrle, P.A. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene / P.A. Kyrle [et al] // *Arterioscler Thromb Vase Biol*.- 1998.- Vol.18.-P. 1287-1291.
64. Lanska, D.J. Kryscio R.J. Stroke and Intracranial Venous Thrombosis During Pregnancy and Puerperium / D.J. Lanska, R.J. Kryscio // *Neurology*. -1998. - Vol.51.- P. 1622-1628.
65. Leroyer, C. Prevalence of the 2021 OA allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients / C. Leroyer [et al] // *Thrombosis and Haemostasis*.- 1998.-Vol.80.-P.49-51.
66. Lin, J. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis / J. Lin, P. August // *Obstet Gynecol*.- 2005,- Vol.105.-P.182-192.
67. Lindhoff -Last, E. Update thrombophilia / E. Lindhoff -Last, B. Luxembourg, I. Pabinger // *Hamostaseologie*. -2008.-Vol.28(5).-P.365-375.
68. Lindqvist, P.G. Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss-a possible evolutionary selection mechanism / P.G. Lindqvist [et al] // *Thromb Haemost*.- 1998.- Vol.79. - P.69-73.
69. Lockshin, M.D. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome / M.D. Lockshin // *Thromb Haemost*. - 1999,- Vol.82.- P.641-648.
70. Lockwood, C.J. and Bauer, K.A. Inherited Thrombophilias in Pregnancy / C.J. Lockwood, K.A. Bauer // *Up To Date*.- 2006.
71. Lockwood, C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy / C.J. Lockwood // *Obstet Gynecol Surv*.- 1999.-Vol. p54.- 754.
72. Lockwood, C.J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm / C.J. Lockwood // *Obstetrics and Gynecology*.- 2002. - Vol. 99 - P. 333-341.
73. Lockwood, C.J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm / C.J. Lockwood // *Obstetrics and Gynecology*-2002. -Vol. 99 - P. 342-344.
74. Macklon, N.S. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish Experience / N.S. Macklon, I.A. Greer // *Scott Med*.- 1996. -Vol.41.-P.83-86.

75. Macklon, N.S. An Ultrasound Study of Gestational and Postural Changes in the Deep Venous System of the Leg in Pregnancy / N.S. Macklon, I.A. Greer, A.W. Bowman // *Br J Obstet Gynaecol.*-1997,- Vol.104.- P. 191-197.
76. Many, A. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia / A. Many [et al] // *Obstet Gynecol.*- 2001. - Vol.98.-P.1041-1044.
77. Martinelli, I. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia/ I. Martinelli [et al]//*Thromb Haemost.*-2001.-Vol.86.- P.800-803.
78. Mas, J.L. Stroke in pregnancy and the puerperium / J.L. Mas, C Lamy//*J Neurol.* - 1998. - Vol.245.-P.305-313.
79. Mignini, L.E. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine /L.E. Mignini [et al] // *Obstet Gynecol.* - 2005.- Vol.105.-P.411-425.
80. Miranda, B.A.J. No interaction between factor V Leiden and hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis - Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study / B.A.J. Miranda [et al] // *Thrombosis and Haemostasis.*- 2007.- Vol.97.- № 1,- P. 32-37.
81. Mohllajee, A.P. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review / A.P. Mohllajee [et al] // *Contraception.*- 2006,- Vol.73.-166p.
82. Morse, M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis / M. Morse//*J Thromb Haemost.*- 2004.- Vol.2.-P.1202- 1204.
83. Mousa, H.A., Alfiveric Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? / H.A.Mousa, Z Alfiveric // *Hum Reprod.*-2000.- Vol.15.-P.1830-1833.
84. Nelen, W.L.D.M., Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta – analysis / W.L.D.M. Nelen // *Fertil Steril.* - 2000. - Vol. 74. - P.1196-1199.
85. Pabinger, I. Preeclampsia and fetal loss in women with a history venous thromboembolism / I. Pabinger [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*- 2001.- Vol.21(5).- P.874-879.
86. Paidas, M.J. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome / M.J. Paidas, W.K. De- Hui, Y.S. Arkel // *Clin Perinatol.*-2004. -Vol.31.- P.783-805.

87. Picciano, M.F. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? / M.F. Picciano // *Am J Clin Nutr.* - 2000. - Vol. 71. - №4. - P. 857-858.
88. Rath, W. Heilmann L. Therapie von Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft / W. Rath, L. Heilmann // *Gynäkologe.* - 2005. - Vol. 38. - P. 791-798.
89. Ray, J.G. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies / J.G. Ray, D. Shmorgun, W.S.Chan // *Pathophysiol Haemost Thromb.* - 2002. - Vol. P. 32.-51.
90. Ren, A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / A. Ren, J. Wang // *Fertil Steril.* - 2006. - Vol. 86. - P. 1716.
91. Rey, E. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis / E. Rey [et al] // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 901.
92. Ridker, P.M. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism / P.M. Ridker [et al] // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95(7). - P. 1777-1782.
93. Riordan, O. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / O. Riordan, J.R. Higgins // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2003. - Vol. 17. - P. 385-396.
94. Robertson, L. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson [et al] // *Br J Haematol.* - 2006. - Vol. 132. - P. 171-196.
95. Rodger, M.A. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications Revisited / M.A. Rodger [et al] // *Obstet Gynecol.* - 2008. - Vol. 112. - P. 320-324.
96. Salafia, C.M. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features / C.M. Salafia [et al] // *Am J Obstet Gynecol.* - 1995. - Vol. 173. - P. 1049-1057
97. Strain, J.J. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD / J.J. Strain [et al] // *Nutrition Society.* - 2004. - Vol. 63. - P. 597-603.
98. Svensson, P.J. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis / P.J. Svensson, B. Dahlback // *N Engl J Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 517-552.
99. Thromboembolism in pregnancy / ACOG Practice Bulletin #19.
100. Turnbull, A. Report on confidential enquiries into maternal death in England and Wales 1982-1984 / A. Turnbull, V.R. Tindall, R.W. Beard // London: HMSO. - 1989.

101. Unfried, G. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage / G. Unfried [et al] // *Obstet Gynecol.*-2002.-Vol.99.- P.614-619.
102. Van der, Meer F.J. The Leiden Thrombophilia Study (LETS / van der, Meer F.J. [et al] // *Thromb Haemost.* - 1997.- Vol.78.- 63 lp.
103. Vincenzo, D.L. Low-dose folic acid supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in postmenopausal women / D.L. Vincenzo [et al] // *Am.J. Obstet. Gynecol.*-2000- Vol.183-No4- P.945-947.
104. Visentin, G.P. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells/G.P.Visentin [et al] // *JClinInvest.*-1994.- Vol. 93,- P.81-88.
105. Walker D Isobel, Greaves M, Preston F. E. Investigation and management of heritable thrombophilia / Isobel D Walker, M Greaves, F. E Preston // *Br J Haematol.*-2001.-Vol. 114: p. 512-528.
106. Walker, M.C. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy / M.C. Walker [et al] *Am J Obstet Gynecol.*- 1997.- Vol.177.-162p.
107. Warkentin, T.E. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin- induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin [et al] // *Blood.*- 1994. -Vol. 84.-P.3691-3699.
108. Warkentin, T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin, J.G. Kelton // *Am J Med.* -1996. -Vol.101. -P.502-507.
109. Warkentin, T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin- induced thrombocytopenia/T.E. Warkentin, J.G. Kelton // *N Engl J Med*-2001-Vol.344. - P. 1286-1292.
110. Warkentin, T.E., The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia / T.E. Warkentin [et al] // *Ann Intern Med.*- 1997.- Vol. 127.-P.804-812. Washington, DC: ACOG; 2000.
111. Wu, O. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / O. Wu [et al] // *Health Technol Assess.* - 2006.- Vol. 10(11).-P.1-110.

112. Yamada, N. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia / N. Yamada [et al] // J. Hum. Genet. - 2000.- Vol.45.- P.138-141.
113. Younis, J.S. Gestational vascular complications / J.S. Younis, A. Samueloff//Best Practice & Research Clin. Haematol. - 2003. - Vol.16. - №2 - P.332-338.
114. Zotz, R.B. Gerhardt, A, Scharf, RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / R.B. Zotz, A. Gerhardt, RE. Scharf// Best Pract Res Clin Haematol. - 2003.- Vol.16.- 243p.