

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტი

ს ა რ ჯ ვ ე ლ ა ძ ე ნ ი ნ ო

თრომბოფლებიტის მკურნალობა ენდოთელიუმის
უჯრედების გამოყენებით

(ექსპერიმენტული კვლევა)

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

14.00.44 –გულ-სისხლძარღვთა ქირურგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – მედ. მეც. დოქტორი,
პროფესორი მ. თვალაძე

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი .

თავი I ლიტერატურის მიმოხილვა.

I.1. თრომბოფლებიტის ეტიოლოგია და პათოგენეზი.

I.2. თრომბის წარმოქმნის პროცესის პირველადი ლოკალიზაციის სიხშირე და მისი გავრცელების გზები.

I.3. თრომბის წარმოქმნის ფიზიოლოგია.

I.4. თრომბოფლებიტის კლასიფიკაცია და თრომბოზული პროცესის განვითარების სტადიები.

I.5. თრომბოფლებიტების კლინიკური სურათი.

I.6. ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები.

I.7. თრომბოფლებიტის მკურნალობის ძირითადი პრინციპები.

I.8. მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები.

I.9. ენდოთელიუმის უჯრედების ზოგადი დახასიათება.

I.9.1 სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზი.

I.9.2 ენდოთელიუმის ფუნქციები.

თავი II. კვლევის მეთოდები და გამოყენებული მასალა.

II.1. კვლევის ანატომიური მეთოდები.

II.2. ექსპერიმენტული კვლევის მეთოდიკა.

II.2.1 „ასეპტიური“ და ინფიცირებული
თრომბოფლებიტის მოდელირება.

II.3 უჯრედების მიღების მეთოდი.

II.4. ჩატარებული კვლევები.

II.5 თრომბოფლებიტის მოდელისა და მისი
მკურნალობის მათემატიკური მოდელი.

თავი III. მიღებული შედეგები და საკუთარი მასალის ანალიზი.

III.1 ბოცვერის უკანა კიდურების ვენური სისტემის ანატომიური კვლევის
შედეგები.

III.2. „ასეპტიური„ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის
მოდელირების შედეგები.

III.2.1 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების შედეგები.

III.2.2 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების შედეგები.

III.3 „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის

მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები.

III.3.1 „ასეპტიური” თრომბოფლებიტის მოდელირების

კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები.

III.3.2 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების

კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები.

III.4 „ასეპტიური” და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელის

კომპლექსური მკურნალობის შედეგები, აუტოლოგიური

ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით.

III.4.1 „ასეპტიური” თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური

მკურნალობის შედეგები, აუტოლოგიური ენდოთელური

უჯრედების გამოყენებით.

III.4.2 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური

მკურნალობის შედეგები, აუტოლოგიური ენდოთელური

უჯრედების გამოყენებით.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

ლიტერატურა.

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

თანამედროვე მედიცინაში ერთ ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს ქვემო ღრუ ვენის სისტემის მწვავე და ქრონიკული დაავადებები.

დიდი როლი მიუძღვით ქართველ მეცნიერებს ამ პათოლოგიების დიაგნოსტიკის, ეტიოპათოგენეზის, კლინიკისა და მკურნალობის შესწავლაში. პროფ. გ. ნაცვლიშვილი (1985) , ნ.ბოხუა (1989) , და სხვები.

ამ პრობლემის აქტუალობა განპირობებულია აღნიშნული დაავადების გავრცელებით, სიხშირითა და მზარდი ტენდენციით მსოფლიო მასშტაბით.

V.Wagemann და თანაავტორების (1975) მონაცემებით ქვემო კიდურების ღრმა ვენების მწვავე თრომბოზით დაავადებულია შვედეთის მოსახლეობის 1,87 –3,13%.

Azizov GA, და თანაავტორების (2001) მონაცემებით ამერიკის შეერთებულ შტატებში წელიწადში 300 ათასი ადამიანის ჰოსპიტალიზაციის მიზეზი ხდება ვენური თრომბოზები. აქედან 50 ათასი წარმოადგენს მის ლეტალურ გამოსავალს ფილტვის არტერიის ემბოლიით გართულების გამო.

ბევრი ავტორი მაგ. Bauer S.M. და თანაავტორები (2006) აღნიშნავენ, რომ ღრმა ვენების თრომბოზი უნვითარდება ავადმყოფთა 34%-ს ქირურგიული ოპერაციების შემდეგ., უროლოგიური ავადმყოფების 34%, ხოლო ტრავმების შემდგომი თრომბოზული გართულება ყალიბდება 47%-ში.

მიუხედავად იმისა რომ ვენური თრომბოზების სამკურნალოდ მოწოდებულია როგორც ქირურგიული ასევე კონსერვატიული მკურნალობის ეფექტური მეთოდები, მკურნალობის შედეგი მაინც არ არის ბოლომდე სრულყოფილი რაც გამოხატულია მრავალმხრივი გართულებებითა და ლეტალობის მაღალი მაჩვენებლით. Crickx B, 2001 Cesarone MR, 2004,

მკურნალობის არაეფექტურობისას ავადმყოფებში საკმაოდ ხშირია პოსტთრომბოზული სინდრომის განვითარება. Hisatome T და თანაავტორები (2005).

ასეთი ავადმყოფები საჭიროებენ მრავალმხრივ კომპლექსურ მკურნალობას, რომელიც მოიცავს როგორც კონსერვატულ (მედიკამენტურ პრეპარატებს, ელასტიურ კომპრესიას, ფლებოტონიკებსა და გარეგან სამკურნალო საშუალებებს.) ასევე ქირურგიულ მკურნალობას (პერფორანტული ვენების ენდოსკოპიური დისექცია, წვივის ვენების ობტურაცია ან რეზექცია, პერფორანტული ვენების გადაკვანძვა და სხვა.) რაც მიმართულია ვენური ჰემოდინამიკის ნორმალიზაციისაკენ.

როგორც აღნიშნავს მრავალი ავტორი, კლინიკაში ვენებზე სხვადასვა რეკონსტრუქციული და აღდგენითი ოპერაციების ფართოდ გავრცელებული მეთოდები, ასევე ალო და აუტო სარქველების

ტრანსპლანტაცია, მონაცემები ამ მეთოდების ეფექტურობის დასაბუთებაზე საკმაოდ საკამათოა.

მე-XX საუკუნის მიწურულს აღსანიშნავია უჯრედული ბიოლოგიის მიღწევები, რაც წარმოდგენილია ბიოსამედიცინო ტექნოლოგიების ახალი და ეფექტური ფართო პერსპექტივებით, რამაც წამოაჩინა უჯრედი არა მარტო როგორც სტრუქტურული ერთეული, არამედ როგორც მრავალი დაავადების სამკურნალო საშუალება.

სხვა ავტორებმა Waeckel L 2005 და თანაავტორებმა შეისწავლეს ენდოთელიუმის ფუნქცია უჯრედული ტრანსპლანტაციის შემდეგ ქვედა კიდურების იშემიით დაავადებულ პაციენტებში.

დიდი როლი მიუძღვით ქართველ მეცნიერებს ნ. ჯავახიშვილს (1990წ.) სისხლძარღვთა ტრანსპლანტოლოგიაში, გ. აბზიანიძესა და ი. მიქაძეს ენდოთელური უჯრედების კულტივირებისა და სისხლძარღვთა პროთეზების ხელოვნური ენდოთელიზაციის საკითხებში (2002წ.)

ამგვარად, უკანასკნელი წლების განმავლობაში მიღებულ იქნა უჯრედული ტრანსპლანტაციის შემდეგ იმედის მომცემი ექსპერიმენტული და კლინიკური შედეგები. აღნიშნული კვლევები ამ მიმართულების განვითარების პერსპექტიულობაზე მიუთითებს. ამრიგად, სავსებით ლოგიკურია ვივარაუდოთ, რომ ის უჯრედები, რომელთაც უნარი აქვთ დიდი ხნის განმავლობაში რეციპიენტის ორგანიზმში ფუნქციონირებდნენ და საკმაოდ რაოდენობით გამოყოფდნენ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, შეიძლება გამოვიყენოთ როგორც ღრმა ვენების თრომბოფლებიტის კომპლექსური მკურნალობის ერთერთი შემადგენელი ნაწილი.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა თრომბოფლებიტის მკურნალობის ეფექტური მეთოდის შემუშავება ენდოთელიუმის უჯრედების გამოყენებით.

აღნიშნული მიზნის განსახორციელებლად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

1. ექსპერიმენტში ცხოველებზე ვენური სისტემის ანატომიური თავისებურების შესწავლა.
2. „ასექტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის სრულყოფილი მოდელის შექმნა ექსპერიმენტში ცხოველებზე.
3. სისხლძარღვთა აუტოლოგიური ენდოთელიუმის უჯრედების მიღების მეთოდის ოპტიმიზაცია.
4. „ასექტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელზე სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელიური უჯრედების გამოყენებით კომპლექსური მკურნალობის შედარებითი შეფასება.
5. კლინიკური, ლაბორატორიული, ბიოქიმიური, მორფოლოგიური და რენტგენოლოგიური კვლევების საფუძველზე, ჩვენს მიერ შემუშავებული მკურნალობის მეთოდის ეფექტურობის დადგენა.
6. თრომბოფლებიტების მკურნალობის ნახევრად ემპირიული მათემატიკური მოდელის შემუშავება

მეცნიერული სიახლე

პირველად შემუშავებულ იქნა სისხლძარღვთა აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით თრომბოფლებიტების მკურნალობის ახალი მეთოდი.

პირველად დადგინდა, რომ თრომბოფლებიტის “ასეპტიური” მოდელის პირობებში სისხლძარღვთა აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგად ხდებოდა ვენის დაზიანებული კედლის სრული აღდგენა. რეპარაციულ რეგენერაციას განიცდიდა არა მარტო ინტიმა, არამედ ვენის კედლის ყველა შრე.

პრაქტიკული ღირებულება

სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენება თრომბოფლებიტის მკურნალობის არსებულ მეთოდებთან ერთად დადებითად იმოქმედებს აღდგენითი პროცესების დინამიკაზე და ხელს შეუწყობს დაზიანებული ვენის კედლის აღდგენას, რაც შესაძლოა მომავალში საგრძნობლად შეამცირებს გართულებების რიცხვს და ასეთი კატეგორიის ავადმყოფების სტაციონარში მკურნალობის ვადებს.

შრომის აპრობაცია

დისერტაციის მასალები მოხსენებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეკონსტრუქციულ პლასტიური და სისხლძარღვთა ქირურგიის კათედრისა და კლინიკური ანატომიის კათედრების გაერთიანებულ სხდომაზე;

შრომის რეალიზაცია

დისერტაციის მასალები დანერგილია სასწავლო პროცესში სისხლძარღვთა ქირურგიებისა და ქირურგთათვის. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეკონსტრუქციულ პლასტიური და სისხლძარღვთა ქირურგიის კათედრისა და კლინიკური ანატომიის კათედრებზე.

დისერტაციის დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

1. თრომბოფლებიტის “ასეპტიკური” მოდელის პირობებში ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგად ხდება ვენის დაზიანებული კედლის

სრული აღდგენა. რეპარაციულ რეგენერაციას განიცდის არა მარტო ინტიმა, არამედ ვენის კედლის ყველა შრე.

2. ტრანსპლანტირებული ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედები აქტიურად მონაწილეობენ ვენის კედლის დაზიანებული ნაწილის რემოდელირების პროცესში, რაც ხელს უწყობს ვენის კედლის ნორმალური სტრუქტურის აღდგენას.

3. ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედები მთლიანად ფარავდნენ ვენის კედლის დაზიანებულ ნაწილს.

4. ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედების ტრანსპლანტაცია შესაძლოა მომავალში ეფექტურად გამოყენებულ იქნას როგორც თრომბოფლებიტების კომპლექსური მკურნალობის ერთერთი შემადგენელი ნაწილი.

პუბლიკაციები

1. ნ.სარჯველაძე, კ.კალანდარიშვილი, ზ.კაკაბაძე, მ.თვალაძე, ნ.გოგობია.

„თრომბოფლებიტის ნახევრადემპირიული მათემატიკური მოდელი.“ საქართველოს სამედიცინო მოამბე 2006წ. ¹² აპრილი-ივნისი.გვ:71-76.

2. Сарджвеладзе Н.М, Какабадзе З.Ш., Тваладзе М. Г.

„Лечение тромбофлебита методом трансплантации эндотелиальных клеток,„ GEORGIAN MEDICAL NEWS,¹⁷ (136), 2006. 91-95.

3. Н.М. Сарджвеладзе, К.Г. Каландаришвили, Л.Л. Чикобава, З.Ш. Какабадзе
 „Новый раствор для консервации клеток и тканей органов”
 Georgian Medical News 15 (134) 2006. 124-128.

4. ნ. სარჯველაძე, მ. თვალაძე, ვ. ჩუტკერაშვილი
 „ღრმა ვენების თრომბოფლებიტის მკურნალობის ახალი მეთოდი”
 საქართველოს სამედიცინო მოამბე. 2006 წ. 13 ივნისი-
 სექტემბერი გვ: 39-43

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

შრომა შესრულებულია ქართულ ენაზე და შედგება შემდეგი თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი მასალის აღწერა, შედეგების განხილვა, დასკვნები და ლიტერატურის ნუსხა.

ტექსტი შეიცავს 130 ნაბეჭდ გვერდს, ილუსტრირებულია 35 სურათით (ფოტო და მიკროფოტო), 12 გრაფიკული გამოსახულებით. ლიტერატურის ნუსხა შეიცავს 167 პირველწყაროს მათ შორის ქართულ, რუსულ და 160 ინგლისურ ენაზე.

თავი I ლიტერატურის მიმოხილვა

თრომბოფლებიტების ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, კლინიკისა და მკურნალობის თანამედროვე ასპექტები

სხვადასხვა სამედიცინო სტატისტიკური კვლევების თანახმად, ინდუსტრიულად განვითარებულ ქვეყნებში (აშშ, დიდი ბრიტანეთი, და ასევე რუსეთი), ქვედა კიდურების ვენების პათოლოგიით

დაავადებულთა რიცხვი 20%-მდე აღწევს, რაც თავის მხრივ ცალსახად განსაზღვრავს პრობლემის სოციალურ მნიშვნელობას (6, 7, 15).

ამასთან ერთად გასათვალისწინებელია ისიც, რომ შემთხვევათა უმრავლესობაში (დაახლოებით მოსახლეობის 1%) პაციენტებს უვითარდებათ ვენური უკმარისობის გართულებული ფორმები, რომელსაც თან ახლავს ამ ჯგუფის პაციენტების მდგრადი და ხანგრძლივი ინვალიდიზაცია (17, 25, 56).

ერთმანეთისაგან გასამიჯნია ასევე ქვედა კიდურების ვენების მწვავე და ქრონიკული დაავადებები და მათი გართულებები (5, 8, 10, 11).

ქრონიკულ დაავადებებს მიეკუთვნება ვენური სისტემის განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები, კანქვეშა ვენების ვარიკოზული გაგანიერება, პერფორანტული ვენების უკმარისობა და ღრმა ვენების სარქვლოვანი უკმარისობა (12, 23, 57).

მწვავე დაავადებებს მიეკუთვნება კანქვეშა და ღრმა ვენების მწვავე თრომბოფლებიტი. უკანასკნელის გართულებას წარმოადგენს პოსტთრომბოფლებიტიური სინდრომი (35, 40, 100).

თრომბოფლებიტი (ბერძ. Thrombos – შედედება, phlebos – ვენა) ეწოდება სისხლძარღვოვან დაავადებას, რომელის დროსაც აღინიშნება ვენის დახშობა თრომბით და რომელსაც თან ახლავს ვენის კედლების ანთება. როგორც წესი, დაავადება ლოკალიზდება ქვედა კიდურებში (15, 68).

I.1. თრომბოფლებიტის ეტიოლოგია და პათოგენეზი

ვენური თრომბოზი წარმოადგენს მწვავე დაავადებას რომელიც ვითარდება ვენის სანათურში თრომბის წარმოქმნის შედეგად, რაც თავის მხრივ დაკავშირებულია ანთებით პროცესთან (თრომბოფლებიტი) და ვენური სისხლის განდინების დარღვევებთან (24, 33, 78).

„ვირხოვის ტრიადამ“--- ახსნა ვენაში თრომბის წარმოქმნის მიზეზები. (11, 67, 89):

- 1) სისხლის დინების შენელება;
- 2) სისხლის შემაღენლობის შეცვლა;
- 3) სისხლძარღვის კედლის დაზიანება.

ამასთან ერთად, ყოველი ზემოთმოყვანილი პირობის მნიშვნელობის ხარისხი სხვადასხვაგვარად არის აღწერილი. თრომბოფლებიტის განვითარების ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს ინფექცია. სხვადასხვა ავტორის მონაცემებით, თრომბოფლებიტისა და ინფექციის კავშირი აღმოჩენილია პაციენტთა 37,2-84%-ში (58, 77, 109, 121). კლინიცისტების უმრავლესობა დიდ მნიშვნელობას ანიჭებს ალერგიის ფაქტორს. ალერგიული თრომბოფლებიტის თვალსაჩინო მაგალითია ბიურგერის დაავადება. აღნიშნული დაავადების მიზეზად ითვლება ორგანიზმის სენსიბილიზაცია რომელიმე ანტიგენით, რის შედეგადაც ვითარდება სისხლძარღვების სპაზმი და ენდოთელიუმის პროლიფერაცია (78). არანაკლებ მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორს წარმოადგენს სისხლძარღვის კედლის დაზიანება. სისხლძარღვის დაზიანება ვითარდება არა მარტო ტრავმის შედეგად, არამედ ანთებისა და სისხლძარღვების ენდოთელიუმის ცვლილების შედეგად. თავის მხრივ ვენების ენდოთელიუმის მდგომარეობას

დიდი მნიშვნელობა აქვს თრომბოფლებიტების ეტიოლოგიაში, რადგანაც ენდოთელიალური უჯრედები ახორციელებენ ჰეპარინის ექსკრეციას სისხლში, და შესაბამისად სისხლძარღვოვანი კედლის დაზიანებისას არნიშნული ფუნქცია ირღვევა (13, 21, 132).

რიგ შემთხვევებში თრომბოფლებიტის განვითარების გადამწყვეტ ეტიოლოგიურ ფაქტორს წარმოადგენს სისხლის ფიზიკურ-ქიმიური შემადგენლობის ცვლილება (45, 66, 80).

თრომბოფლებიტის პათოგენეზში, განსაკუთრებით კი ქსოვილოვან ცვლაში, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ლიმფური სისტემის მდგომარეობა (9, 31, 102).

I.2 თრომბის წარმოქმნის პროცესის პირველადი ლოკალიზაციის სიხშირე და მისი გავრცელების გზები

ავტორთა უმრავლესობის აზრით, ქვედა ღრუ ვენის სისტემაში თრომბოზის ნებისმიერი ლოკალიზაციის დროს, თრომბოზური პროცესის საწყის წერტილს წარმოადგენს წვივის კუნთების მადრენირებელი ვენები (6, 14, 19, 37, 49).

ასე მაგალითად ავტორთა ერთი ნაწილი (66, 71, 108, 145) კატეგორიულად ამტკიცებს, რომ ბარძაყის ვენის თრომბოზი არ არსებობს უკანა დიდი საჩინო ვენის თრომბოზის გარეშე. ავტორთა მეორე ნაწილი (55, 59, 60, 73) კი პირიქით, თვლის, რომ შემთხვევათა უმრავლესობაში თრომბოზი იწყება მენჯის ვენებში, ხოლო შემდგომში პროცესი ღებულობს დადმავალ ხასიათს (100, 150).

ლ.ი. კლიონერი (1969 წ) თვლის, რომ დაავადების განვითარების ორივე მექანიზმი მისაღებია.

და ბოლოს, ავტორთა მესამე ნაწილის (36, 44, 55, 106, 115) აზრით შესაძლებელია დაავადების განვითარება “ბიპოლარული თრომბოზის” გზით, ანუ როდესაც თრომბოზი იწყება წვივისა და მენჯის ვენებში.

თრომბოზული პროცესის გავრცელება წვივების ზედაპირული ვენებიდან ბარძაყის ვენაზე შემთხვევათა უმრავლესობაში შესაძლებელია ან ბარძაყის დიდი კანქვეშა ვენიდან, ან კომუნიკაციური ვენების საშუალებით. ასეთი თრომბის დიამეტრი გაცილებით უფრო მცირეა ვიდრე ბარძაყის ვენის სანათური. იგი არ ახშობს ვენას და იძენს “ფლოტირებადი თრომბის” ხასიათს, მისი სიგრძე რიგ შემთხვევებში აღწევს 15-20 სმ-ს. ამ პერიოდში “ფლოტირებადი თრომბი” არ იძლევა თემო-ბარძაყის თრომბოზის განვითარების კლინიკურ სურათს, რადგანაც აღნიშნულ სისხლძარღვებში შენარჩუნებულია სისხლის მიმოქცევა. აქვე უნდა აღინიშნოს რომ დაავადების ამ სტადიაში საკმაოდ მაღალია ემბოლიის განვითარების ალბათობის ხარისხი. S. Gjores-ი (1962 წ) თვლის, რომ თრომბის აღნიშნული ფორმის დროს ფილტვის ემბოლიები აღინიშნება შემთხვევათა 12,5%-ში, ხოლო ლეტალობა კი 5%-ს აღწევს.

წვივების ღრმა ვენებში პირველადი თრომბოზული პროცესისა და აღმავალი თრომბოზის განვითარების დროს, ყველაზე საშიშს წარმოადგენს წვივწის ღრმა ვენებიდან მუხლქვეშა ვენაზე თრომბის გადასვლის მომენტი, რადგანაც თრომბის დიამეტრი ნაკლებია მუხლქვეშა ვენის დიამეტრზე, ეს კი თავის მხრივ წარმოადგენს

ფილტვის თრომბოზის განვითარების რისკს (77, 89, 125, 156). ქვედა ღრუ ვენის სისტემაში ლოკალიზებული “ფლოტირებადი თრომბები” წარმოადგენენ ფილტვის არტერიის მასიური თრომბოემბოლიის ძირითად მიზეზს. ამასთან ერთად, ყველაზე ხშირად ასეთი თრომბი ლოკალიზებულია ილეოკავალურ სეგმენტში (76,9%), უფრო იშვიათად კი მუხლქვეშა-ბარძაყის სეგმენტში (23,1%) (2, 41, 74, 88).

ვ.ს. საველიევი და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ პირველადი თრომბოზური პროცესი შეიძლება ლოკალიზებულ იქნას თემოს საერთო, გარეთა ან შიგნითა ვენებში. ამავე დროს, თემოს ვენის დიდი დიამეტრი (1,5-1 სმ-ი) და მასში სისხლის დინების დიდი სიჩქარე (400მლ/წთ) ქმნიან არახელსაყრელ პირობებს ამ უკანასკნელის თრომბირებისათვის. შესაძლოა, რომ აღნიშნული ვენის თრომბოზისათვის უნდა არსებობდეს, სისხლისმიმოქცევის შემაფერხებელი დამატებითი ადგილობრივი ფაქტორები.

თემოს საერთო ვენის თრომბოზის განვითარების ხელის შემწყობი სისხლძარღვთა შიდა ფაქტორებიდან ყველაზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება შეხორცებებსა და ტიხრებს, რომლების აფერხებს სისხლის მიმოქცევას (145, 178). ამავე დროს, უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ფაქტორები თავისთავად არ იწვევს თრომბოზის განვითარებას და წარმოადგენს მხოლოდ მის წინაპირობას. თრომბოზის განვითარებისათვის საჭიროა ერთდროულად რამოდენიმე ფაქტორის არსებობა (სისხლის შემადედებელი სისტემის დარღვევები, სისხლძარღვების კედლის დაზიანება, ჰემოდინამიკის დარღვევა და სხვ.).

პირველადი თრომბოფლებიტური პროცესის ლოკალიზაციის განმსაზღვრელ უკანასკნელ ფაქტორს წარმოადგენს თვით ვენა (1, 108, 129, 130).

ქვედა ღრუ ვენის პირველადი თრომბოზი კიდევ უფრო ნაკლებად სავარაუდოა ვიდრე თემოს საერთო ვენის, მისი დიდი დიამეტრისა და სისხლის მიმოქცევის დიდი სისწრაფის გამო. ქვედა ღრუ ვენის პირველადი გაუვალობა უვითარდება პაციენტთა ძალზედ მცირე რაოდენობას. ამ ჯგუფის პაციენტებს წარმოადგენენ ძირითადად ქვედა ღრუ ვენის თანდაყოლილი მანკებით დაავადებული პირები (50, 77).

ამგვარად, პაციენტთა უმრავლესობაში ქვედა ღრუ ვენის თრომბოზი წარმოადგენს აღმავალი ილეოფემორალური თრომბოზის გამოსავალს (62, 69).

I.3. თრომბის წარმოქმნის ფიზიოლოგია

დღეს დღეობით ცნობილია, რომ ჯანმრთელ ორგანიზმში მუდმივად ფუნქციონირებს სისხლის ორი ურთიერთ საწინააღმდეგოდ მოქმედი სისტემა: კოაგულაციური და ანტიკოაგულაციური. ამ ორი სისტემის წონასწორობა განაპირობებს სისხლის თხევადი კოსისტენციის შენარჩუნებას. სისხლის კოაგულაციური სისტემის გავლენის გაძლიერება იწვევს თრომბის წარმოქმნას, რომელიც წარმოადგენს სისხლის მკვრივ შენადედს და შედგება ერთმანეთთან ფიბრინის ძაფებით ურთიერთდაკავშირებული სისხლის უჯრედებისაგან (80).

ვენების თრომბოზების 90% ლოკალიზებულია ქვედა კიდურებში, ამასთან ერთად ორივე კიდური ზიანდება ერთნაირი

სიხშირით (44, 51, 60). თრომბების წარმოქმნა შეიძლება დაიწყოს რამოდენიმე მიზეზის გამო, რომლებიც შეიძლება გავაერთიანოთ რამოდენიმე ჯგუფში: ქირურგიული და გინეკოლოგიური ოპერაციები, მოტეხილობები და სხვა ტრავმები, მშობიარობა; ინფექციური პროცესები და დაავადებები: გრიპი, ანგინა, ტიფი, პნევმონია, ფლეგმონა, მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების დაავადებები; გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტი, სიმსუქნე, ხანდაზმული ასაკი, ონკოლოგიური დაავადებები; სამკურნალო პრეპარატების მრავალჯერადი ინტრავენური ინფუზიები; ალერგიული მდგომარეობები, კერძოდ კი, მედიკამენტოზური ალერგიები; სისხლის შედედების გამამლიერებელი სამკურნალო საშუალებები (50, 59, 67, 88).

მიუხედავად ზემოთმოყვანილი მრავალი მიზეზისა თრომბის წარმოქმნისათვის აუცილებელია მინიმუმ სამი პირობის არსებობა: სისხლის დინების შენელება, სისხლის შედედების გამამლიერება და სისხლძარღვის კედლის შიგნითა შრის დაზიანება (120, 149).

ცნობილია, რომ ჰომეოსტასის წონასწორობა ხორციელდება სამი ურთიერთმოქმედი კომპონენტით. მათ რიცხვს მიეკუთვნება: სისხლძარღვთა კედელი, პლაზმის კოაგულაციის ფაქტორები და სისხლის უჯრედები (7, 13, 70).

კოაგულაციური სისტემა: სისხლის თხევადი კონსისტენცია განპირობებულია მრავალი ფაქტორის ზეგავლენით (30). სისხლძარღვების ამომფენ ენდოთელიალური უჯრედების შრეს ჩვეულებრივ გააჩნია უარყოფითი ელექტრული მუხტი. გარდა ამისა, ნორმაში ამ უჯრედების ზედაპირზე ყოველთვის არსებობს ქიმიური შენაერთები, რომლებიც ხელს უშლიან სისხლის შედედებას.

ნორმალურ ენდოთელიუმთან სისხლის უჯრედების ადჰეზიის შესაძლებლობა თითქმის არ არსებობს, რადგანაც თრომბოციტების მიერ გამომუშავდება გარკვეული ნივთიერებები, რომლებიც აგრეთვე ასრულებენ ანგიოტროფიკულ როლსაც (11, 20). ანტიკოაგულაციური სისტემის ცილოვანი მოლეკულები სინქრონულად მოქმედებენ ზემოთ ჩამოთვლილ ფაქტორებთან. სისხლის მუდმივი დინება სისხლის კოლტის განვითარების საშუალებას არ იძლევა, სუფთა მექანიკური მიზეზების გამო.

გარკვეულ პირობებში ვითარდება ლოკალური თრომბოზი. იგი შეიძლება დაიწყოს ან სისხლძარღვის შიგნითა შრის დაზიანებით ან ქსოვილების ტრავმის შედეგად ე.წ. თრომბოპლასტინის გამოყოფით (30).

სისხლის შედედების პირველ მექანიზმს ეწოდება შიდა, ხოლო მეორეს კი – გარეთა.

პირველ შემთხვევაში, ირღვევა ენდოთელიუმის მთლიანობა და შიშვლდება ღრმად მდებარე სუბენდოთელიალური შრე კოლაგენურ შრეებთან ერთად, რომელიც უკვე აღარ ფლობს ანტითრომბოგენულ შესაძლებლობებს. იმავდროულად ამ ადგილს უმაგრდება თრომბოციტები, რომლებიც შემდგომში გადადიან “აქტიურ” მდგომარეობაში და ამ მომენტიდან იწყება სისხლძარღვის კედლისა და სისხლის შედედების ფაქტორების ურთიერთქმედება, რის შედეგადაც უკანასკნელი განიცდის აქტივაციას. სწორედ ეს ეტაპი წარმოადგენს სისხლის შედედების კასკადის საწყისს (11).

ყოველი თანამიმდევრულად განვითარებული ქიმიური რეაქცია დასაბამს აძლევს სისხლის კოაგულაციის მეორე საფეხურის დასაწყისს, ამ რეაქციების პროდუქტებს შორის არსებობს დამატებითი

ურთიერთქმედება. თანამიმდევრულად აქტივირებული მოლეკულების რიცხვი სულ უფრო იზრდება.

სისხლის შედედების მეორე ფაზა სრულდება პროთრომბინის თრომბინად გარდაქმნის ეტაპზე. მესამე ფაზა კი წარმოადგენს ფიბრინოგენის ფიბრინად გარდაქმნისათვის მიმდინარე რეაქციების ჯაჭვს (22).

დღესდღეობით ცნობილია სისხლის შედედების მრავალი ფაქტორი (9, 33). შედედების პლაზმური ფაქტორებია: I ფიბრინოგენი, II პროთრომბინი, III თრომბოპლასტინი, IV კალციუმი, V პროაქცელერინი, VII პროკონვერტინი, VIII ანტიჰემოფილური ფაქტორი A, IX ანტიჰემოფილური ფაქტორი B, X სტუარტ-პრაუერის ფაქტორი, XI თრომბოპლასტინის პლაზმური წინამორბედი, XII ჰაგემანის ფაქტორი, XIII ფიბრინომასტაბილიზებული ფაქტორი, მაღალმოლეკულური კინინოგენი – პრეკალიკრენი.

ფიბრინოგენი წარმოადგენს ცილას, რომელსაც ორგანიზმი გამოიმუშავებს ანთეზაზე მწვავეფაზოვანი საპასუხოდ (11). მისი რაოდენობა განსაზღვრავს სისხლის სიბლანტეს და ზემოქმედებას ახდენს თრომბოციტების აგრეგაციის ინტენსივობაზე. ფიბრინოგენის მომატებული რაოდენობა მიუთითებს მანიფესტირებული ან ფარული ანთეზის არსებობაზე, სიმსივნურ პროცესზე ან ქსოვილოვან რღვევაზე. ფიბრინოგენი დასაწყისში გარდაიქმნება ფიბრინ-მონომერში, რის შემდეგაც ხორციელდება მისი პოლიმერიზაციის პროცესი ჯერ ოლიგომერამდე, ხოლო შემდგომში კი პოლიმერამდე.

სისტემის მთავარ მოქმედ ნივთიერებას წარმოადგენს პლაზმინი, რომელსაც შეიცავს პლაზმა არააქტიური პლაზმინოგენის სახით (30).

პლაზმინი შლის ფიბრინს ანუ ხორციელდება დეპოლიმერიზაციის რეაქცია, რომლის შედეგადაც წარმოიქმნებიან დიმერები D და E. სისხლში დიდი რაოდენობით D დიმერის აღმოჩენა მიუთითებს ორგანიზმში თრომბისწარმოქმნასა და მის თანმხლებ თრომბოლიზისზე. აღნიშნული ტესტი გამოიყენება ახალი თრომბების არსებობის დასადასტურებლად საექვო შემთხვევებში, როდესაც არ არსებობს თრომბოზის კლინიკური და სხვა სახის სიმპტომები. D-დიმერის შემცველობამ შეიძლება მოიმატოს ფეხმძიმობის ბოლო პერიოდში და მიაღწიოს 100 ნგ/მლ-ს (115). გასათვალისწინებელია, რომ D-დიმერის შემცველობის მაჩვენებლებისა და თრომბოზის დასაწყისის შორის არსებობს პირდაპირ პროპორციული დამოკიდებულება.

ანტიკოაგულაციური სისტემა:

სისხლის თხევადი კონსისტენცია შენარჩუნებულია პლაზმაში არსებული გარკვეული მოლეკულების ხარჯზე, რომლებიც უზრუნველყოფენ შედედების დათრგუნვას (30).

თრომბინის მთავარ ინჰიბიტორს წარმოადგენს ანტითრომბინი III ანუ თანამედროვე ტრანსკრიფციის მიხედვით პლაზმინური ანტითრომბინი (100). მისი მოქმედება მრავალმხრივია, მაგრამ ექიმების მიერ ინიშნება ძირითადი ნივთიერების სახით, რომელიც აუცილებელია სისხლის ჰეპარინის ფუნქციონირებისათვის. სწორედ ამ ნივთიერების მეშვეობით მოქმედებს ძირითადი და ყველასათვის კარგად ცნობილი ანტიკოაგულანტი – ჰეპარინი, რომელიც აგრეთვე ფართოდ გამოიყენება თრომბოზების სამკურნალოდ. პოხიერი უჯრედების მიერ წარმოებული ენდოგენური ჰეპარინი წარმოადგენს ანტიკოაგულაციური სისტემის ერთ-ერთ რგოლს (11).

კარგად ცნობილი ორი ცილა, ე. წ. პროტეინები C და S, ააქტიურებენ პლაზმინოგენს ანუ აჩქარებენ ფიბრინოლიზს და შლიან კოაგულაციის V ფაქტორს (33, 47). ამ ცილების სინთეზი ხორციელდება ღვიძლში და დამოკიდებულია K ვიტამინის არსებობაზე. ენდოთელალური უჯრედების ზედაპირზე არსებული თრომბომოდულინი ბოჭავს თრომბინს. გარდა ამისა თრომბინის ინჰიბირებას ახორციელებენ ანტითრომბოპლასტინებიც (ალფა-2 მაკროგლობულინი და ალფა -1 ანტიტრიფსინი) (57, 80).

ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ თრომბოზები წარმოადგენს არა მარტო ფლებოლოგიურ, არამედ ზოგადსამედიცინო თემატიკას. თრომბოზების რიცხვის ზრდა და მათი გამოვლინება აღინიშნება მედიცინის სხვადასხვა სფეროში. ტვინის ინსულტების დიდი რაოდენობა წარმოადგენს თრომბოემბოლიების შედეგს, რომლებიც წარმოიქმნება ათეროსკლეროზულ არტერიებში. საერთოდ ათეროსკლეროზი და თრომბოზი მოიხსენებიან როგორც “მეგობრები” (117). კორონარული სისხლძარღვების თრომბოზების ხშირი გამოსავალია მიოკარდიუმის ინფარქტი. ქვედა კიდურების ძირითადი არტერიების დახშობა იწვევს კიდურის ნეკროზს და ხშირ შემთხვევაში სიცოცხლის შენარჩუნების ერთად ერთ გზას წარმოადგენს ამპუტაცია. მეზენტერიული სისხლძარღვების ვენური და არტერიული თრომბოზი წარმოადგენს ნაწლავების ნეკროზის მიზეზს და შემთხვევათა 50%-ში სრულდება ლეტალური გამოსავლით (66, 89, 92, 122). თრომბების წარმოქმნისა და ლიზისის სიხშირე პირდაპირპროპორციულია. ჯერ 1856 წელს ვირხოვმა აღწერა შემთხვევები რომლის დროსაც ვითარდება თრომბოზი. ვირხოვის ტრიადა წარმოადგენს სისხლძარღვის ტრავმას,

სისხლის დინების შენელებას და მისი შემცველობის შეცვლას (140). არსებობს ჰიპერკოაგულაციისადმი წინასწარგანმწყობი მდგომარეობები. მაგალითად სხეულის ადინამია, როგორც ბუნებრივი, ასევე პათოლოგიური ხელს უწყობს თრომბის წარმოქმნას. ადამიანის ერთი და იგივე პოზაში ხანგძლივი მდებარეობა იწვევს ვენურ სისტემაში სისხლის შეგუბებას და სისხლის შედედებას (100).

ოპერაციის შედეგად წარმოქმნილი თრომბები შემთხვევათა უმრავლესობაში განიცდიან სპონტანურ ლიზისს (44). ამავე დროს არსებობს შემთხვევები რომლის დროსაც ვითარდება ქვედა კიდურების ღრმა ვენების თრომბოზი. თრომბოზების გავნითარება ხშირია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიებით, ქვედა კიდურების ვარიკოზით, შაქრიანი დიაბეტითა და ჰიპერლიპიდემიით დაავადებულ პაციენტებში (47). გარდა ამისა, თრომბის წარმოქმნისათვის ხელსაყრელი პირობები იქმნება ცხიმების, ყავის, ალკოჰოლის, ესტროგენებისა და სხვა მედიკამენტების გადაჭარბებული რაოდენობით მიღებისას. თრომბოზები უფრო ხშირად ვითარდება ჰემორაგიების, სისხლძარღვების კათეტერიზაციის, ალერგიული, აუტოიმუნური და სისხლის ზოგიერთი დაავადებების შედეგად.

გარდა ზემოთმოყვანილი მდგომარეობებისა არსებობს შეძენილი და თანდაყოლილი პათოლოგიები, რომლებიც აძლიერებენ სისხლის კოაგულაციურ უნარს. აღნიშნულ პათოლოგიას ეწოდება თრომბოფილია. თრომბოფილიის მიზეზს შეიძლება წარმოადგენდეს სისხლის პლაზმური და უჯრედული ელემენტების დეფექტები (35, 66, 79, 90, 137).

პლაზმური დეფექტები:

თრომბოფილია შეიძლება აღმოცენდეს ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ფონზე. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომს ხშირად თან ახლავს ისეთი მძიმე შემერთებელქსოვილოვანი დაავადებები, როგორც არის წითელი მგლურა და სხვა აუტოიმუნური დაავადებები (35). ანტიფოსფოლიპიდური ანტისხეულები შეიძლება დროებით წარმოიქმნას ანთებითი დაავადებების დროსაც. გარდა არტერიული და ვენური თრომბოზებისა პაციენტებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ ნევროლოგიური, თირკმლისმიერი, კანის, ძვლოვანი და გულსისხრძარღვთა დარღვევები. სინდრომის სხვა გამოვლინებებს მიეკუთვნება ჰემოლიზური ანემია, ინსულტი, ინფარქტი და შაკიკი. სინდრომის გამოვლინებისათვის აუცილებელია სისხლის გამოკვლევა ანტიკარდიოლიპიდური ანტისხეულებისა და მგლურას ანტიკოაგულანტზე.

ნივთიერებათა დარღვევის, კერძოდ კი ჰიპერჰომოცისტეინემიის დროს, ჰემოცისტეინის მოჭარბებული შემცველობა წარმოადგენს სისხლის შედედების გაძლიერების მიზეზს (66). სისხლში ვილენბარდისა და VIII ფაქტორის დონის მომატებისას აგრეთვე არსებობს თრომბოფილიისაკენ მიდრეკილება. გარდა ამისა არსებობს თრომბოფილიის განმაპირობებელი გენეტიკური ფაქტორებიც. თრომბოფილიის განვითარების ყველაზე ხშირ მიზეზს წარმოადგენს V ფაქტორის მუტაცია, რომელიც გამოწვეულია მოლეკულაში არგინინის გლუტამინით ჩანაცვლებით. აღნიშნულ მუტაციას ლეიდენის ანომალიას უწოდებენ. არგინინის თრეონინით ჩანაცვლებისას კი ვითარდება კემბრიჯის ანომალია. აღნიშნული მუტაციების არსებობისას C და S პროტეინები არ ახდენენ V ფაქტორის (პროაკცელერინის) ინჰიბირებას. თრომბოფილიის სხვა

შესაძლო მიზეზებია თრომბოზოლოზისა და პროთრომბინის გენების მუტაციები, ფიბრინოგენის პათოლოგია, მეთილენტეტრაჰიდროფოლატ-რედუქტაზასა და ინტეგრინის გენების მუტაცია. პლაზმური კოაგულანტებისა და ანტიკოაგულანტების სტრუქტურული მოლეკულური დეფექტები ძალზედ ბევრია. სამამულო და უცხოელი ავტორების უმრავლესობა თრომბოზოლოზის გამომწვევ ძირითად მიზეზებად მიიჩნევს შემდეგ ფაქტორებს (35, 66, 79, 90, 137):

- ანტითრომბინ III – ის დეფიციტი
- ამ დროს ბუნებრივი ჰეპარინი სუსტად მოქმედებს როგორც ანტიკოაგულანტი. სისხლში მისი დონე ნორმაში 75-125%-ს შეადგენს
- C და S პროტეინების დეფიციტი
სისხლში C პროტეინის დონე ნორმაში 70-140%-ია, ხოლო S პროტეინის კი 65-140%.

თრომბოზოლოზის განვითარების უჯრედულ მიზეზს წარმოადგენს თრომბოციტების მომატებული აგრეგაცია (ე.წ. „წებოვანი თრომბოციტების“ სინდრომი).

I.4. თრომბოფლებიტის კლასიფიკაცია და თრომბოზული პროცესის განვითარების სტადიები

ყველაზე გავრცელებულს წარმოადგენს თრომბოფლებიტების კლასიფიკაცია კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით. გამოყოფენ თრომბოფლებიტის მწვავე, ქვემწვავე და ქრონიკულ სტადიებს (ლიდსკი ა.ტ. 1958; ალექსეევი პ. პ. 1967).

სადაოს წარმოადგენს დროის საკითხი, რომლის განმავლობაშიც თრომბოფლებიტი შეიძლება ჩაითვალოს მწვავედ (143).

დღეისათვის თრომბოფლებიტის მწვავე ფორმად განსაზღვრის კრიტერიუმებად უნდა ჩაითვალოს ქირურგიული ტაქტიკა და პირველადი თრომბოზური პროცესის ლოკალიზაცია, რადგანაც დაავადების მწვავე სტადიაში შესაძლებელია თრომბექტომიის წარმოება სისხლძარღვის შიგნითა შრის დაზიანებისა და რეთრომბოზის განვითარების გარეშე (77, 176).

აღნიშნული სტადიის ხანგძლივობა ძალზედ ინდივიდუალურია და დამოკიდებულია პირველადი თრომბოზური პროცესის ლოკალიზაციაზე. ვ.ს. საველიევის (1972) აზრით, არნიშნული სტადია შეიძლება გაგრძელდეს რამოდენიმე დღიდან ერთ თვემდე. ა.ა. შალიმოვი და ი.ი. სუხარევი (1984) თვლიან, რომ მწვავე სტადიის ხანგძლივობა ჩვეულებრივ 7-14 დღეს შეადგენს, შემდეგ იგი გადადის ქვემწვავე სტადიაში და 3 თვის შემდეგ კი ვითარდება ქრონიკული სტადია.

I.5. თრომბოფლებიტების კლინიკური სურათი

ქვედა ღრუ ვენის სისტემის მწვავე თრომბოფლებიტების კლინიკური სურათი პირველ რიგში განპირობებულია თრომბის პირველადი ლოკალიზაციით (15, 29, 37, 110).

წვივის ღრმა ვენების მწვავე თრომბოზის კლინიკური სურათი საკმაოდ ღარიბია, რადგანაც ერთი ან ორი ვენის გაუვალობის შემთხვევაში წვივის დანარჩენი ვენები გამავალი რჩება რაც თავის მხრივ არ იწვევს ჰემოდინამიკის მნიშვნელოვან ცვლილებებს. ამ

დროს ყველაზე ხშირად ვლინდება ტკივილი წვივის კუნთებში, რომელიც ძლიერდება მოძრაობისას და უპირატესად ლოკალიზებულია წვივტერფის სახსარში (99, 156).

დაავადების ყველაზე ხშირ და მნიშვნელოვან სიმპტომს წარმოადგენს დაზიანებული წვივის კანის საფარველის ტემპერატურის მატება, რომელიც განპირობებულია ზედაპირულ ვენებში სისხლის მიმოქცევის გაძლიერებით. ყველაზე ტიპურ კლინიკურ სიმპტომს წარმოადგენს წვივის კუნთების ტკივილი პალპაციის დროს (60, 71, 83).

კლინიკური ტესტებიდან, აღნიშნული დაავადებისათვის ყველაზე მეტად დამახასიათებელია ხომანსის სიმპტომი – უკანა მიმართულებით ტერფის მოძრაობისას აღინიშნება წვივის კუნთების ტკივილი (68). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ზემოთხსენებული სიმპტომი ყოველთვის სარწმუნო არ არის. W. Moses -ის (1946) მიერ მოწოდებულია წვივის კუნთების ღრმა ვენების თრომბოზის სადიაგნოსტიკო ტესტი, რომლის მიხედვითაც, ტკივილი აღინიშნება წვივის კუნთების კომპრესიისას წინაუკანა და გვერდითი მიმართულებით. R. Lowenberg-მა (1955) ამ ტესტისათვის გამოიყენა სფიგმომანომეტრის მანჟეტი. სიმპტომი დადებითია თუ კი ტკივილი წვივის კუნთებში ვითარდება ვრც. წყ. სვ. 150 მმ წნევის პირობებში. წვივის ღრმა ვენების თრომბოზის მეორე მნიშვნელოვან სიმპტომს წარმოადგენს ტერფის, კოჭისა და წვივის შეშუპება.

საექვო კლინიკური სურათისა და კლინიკური ტესტების შემთხვევაში ნაჩვენებია ფლებოგრაფიული გამოკვლევა (დისტალური ფლებოგრაფია), რომელიც საშუალებას იძლევა დაისვას სწორი დიაგნოზი (92, 132, 140).

თემო-ბარდაყის მწვავე თრომბოზის კლინიკური გამოვლინება დამოკიდებულია დაავადების სტადიაზე. ვ. ს. საველიევი და თანაავტორები (1972) გამოყოფენ კომპენსაციისა და დეკომპენსაციის სტადიებს. კომპენსაციის სტადიაში, როგორც წესი არ აღინიშნება ჰემოდინამიკური დარღვევები. ამ დროს ჩვეულებრივ ვლინდება თითქოს და უმიზეზო ტემპერატურის მატება, ტკივილი წელ-გავის მიდამოში ან ქვედა კიდურში თრომბოზის მხარეს. ამ სტადიის ყველაზე საშიშ გართულებას წარმოადგენს ფილტვის არტერიის ემბოლიები. ე. გ. იაბლოკოვის (1977) მიხედვით, “ფლოტირებადი თრომბები” ყველაზე ხშირად (29,9%) ლოკალიზდება ქვედა ღრუ ვენაში, შემთხვევათა 29,9%-ში თრომბი სათავეს იღებს თემოს მარცხენა საერთო ვენის შესართავიდან, ხოლო 7,6 %-ში კი – თემოს მარჯვენა ვენიდან. კომპენსაციის სტადიის ხანგძლივობა დამოკიდებულია თრომბის ლოკალიზაციაზე და შეადგენს 1-30 დღეს. აღნიშნული პერიოდის კლინიკური დიაგნოსტიკა ძალზედ რთულია. დეკომპენსაციის სტადიაში ტკივილი მკვეთრად ძლიერდება და ლოკალიზდება ან საზარდულის მიდამოში ან თემოს მედიალურ ზედაპირზე და კანჭის კუნთებში (120, 133, 149). გამოხარულია ქვედა კიდურის მკვეთრი შეშუპება, რომელიც ხშირად საზარდულის ნაკეცს აღწევს. ზოგიერთ პაციენტში შეშუპება ვრცელდება სათესლე პარკზე, დუნდულოზე და მუცლის წინა კედელზე. მკვეთრად იცვლება დაზიანებული კიდურის კანის შეფერილობა. რიგ შემთხვევებში აღინიშნება კანქვეშა ვენების გაგანიერება თემოსა და განსაკუთრებით კი საზარდულის მიდამოში. ვ. ს. საველიევას (1972) მონაცემებით მწვავე თემო-ბარდაყის ვენური თრომბოზები მიმდინარეობს ძირითადად მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ფორმით.

ქვედა ღრუ ვენის მწვავე თრომბოზების კლინიკა საკმაოდ მკაფიოა (88, 92). ამ დროს პირველ რიგში ვითარდება ქვედა კიდურების, სასქესო ორგანოებისა და სხეულის ქვედა ნახევრის შეშუპება. აღინიშნება მუცლის წინა კედლის ზედაპირული ვენების მკვეთრი გაგანიერება. სიმპტომების გამოხატულების ხარისხი დამიკვიდებულია ქვედა ღრუ ვენის ღეროს თრომბოზის დონეზე (100, 107).

ჩვეულებრივ განარჩევენ ქვედა ღრუ ვენის თირკმელქვეშა, თირკმლისა და ღვიძლის სეგმენტების თრომბოზს (5, 9, 42, 49, 109). თირკმელქვეშა სეგმენტის მწვავე არასრული თრომბოზის დროს, დაავადების მიმდინარეობა დასაწყისში თითქმის უსიმპტომოა. აღნიშნული პერიოდი ძალზედ საშიშია, რადგანაც თრომბირებულ ვენაში შენარჩუნებული სისხლის მიმოქცევა კარგ პირობებს ქმნის ფილტვის არტერიის ემბოლიის განვითარებისათვის (147, 151).

ქვედა ღრუ ვენის თირკმელქვედა სეგმენტის თრომბოზის კლინიკური სურათი ვითარდება, დაღმავალი თრომბოზური პროცესის მეორე თემოს ვენაზე გადასვლის შემდეგ. ქვედა ღრუ ვენის თირკმლის სეგმენტის თრომბოზის დროს, რომელიც ხშირად სრულდება პაციენტის სიკვდილით, პირველ კლინიკურ ნიშანს წარმოადგენს ტკივილი წელისა და თირკმელების პროექციაში (60, 77). მოგვიანებით ვითარდება ოლიგურია, ზოგ შემთხვევაში კი ანურია ურემიის ნიშნებით.

ქვედა ღრუ ვენის ღვიძლის სეგმენტის თრომბოზის დროს ვითარდება ძალზედ მძიმე კლინიკური სურათი ანუ ე.წ. ქიარის დაავადება, რაც თავის მხრივ განპირობებულია ღვიძლის ფუნქციების მოშლით, პორტული ჰიპერტენზიით, კარის ვენის თრომბოზით (109).

ქვედა ღრუ ვენის ღვიძლის სეგმენტის თრომბოზის კლინიკური სიმპტომატიკისათვის დამახასიათებელია ღვიძლისა და ელინთის გადიდება, ასციტი, მუცლის წინა კედლისა და გულმკერდის ქვედა ნახევრის ზედაპირული გაგანიერება, ქვედა კიდურების შეშუპება, კანის შეფერილობის შეცვლა და დისპეპსიური დარღვევები.

I.6. ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მეთოდები

დიდი ხნის განმავლობაში ზედაპირული ვენების თრომბოფლებიტის დიაგნოზი ისმებოდა მხოლოდ და მხოლოდ დაავადების კლინიკური სიმპტომების საფუძველზე. ამის მიზეზს წარმოადგენდა ვენური სისხლის მიმოქცევის გამოსაკვლევად არაინვაზიური მეთოდების არარსებობა. დღესდღეობით ხელმისაწვდომია თრომბოფლებიტების სადიაგნოსტიკო აპარატურისა და მეთოდების დიდი არსენალი (5, 12, 20, 56, 79, 106, 129, 132, 145).

აღმავალი ფლებოგრაფია. წვივისა და ტერფის აღმავალი ფლებოგრაფია ფუნქციურ-დინამიური ტესტების ერთდროულად ჩატარების საშუალებას იძლევა. აღნიშნული მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია დადგენილ იქნას ღრმა და კომუნიკაციური ვენების გაფართოებისა და ტერფის ვენებში სისხლის მიმოქცევის ხარისხი (79).

რეტროგრადული ფლებოგრაფია. ბარძაყისა და წვივის რეტროგრადული ფლებოგრაფია ზედაპირული და ღრმა ვენების პათოლოგიური გაფართოების ხარისხის, ღრმა ვენებში სისხლის

მიმოქცევის ცვლილებისა და სარქვლოვანი აპარატის მდებარეობისა და მდგომარეობის დადგენის საშუალებას იძლევა (103).

თერმოგრაფია წარმოადგენს არაკონტაქტურ დისტანციურ მეთოდს, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია სხეულის სხვადასხვა მიდამოდან ინფრაწითელი სხივების გამოსხივების ობიექტური რეგისტრაცია დინამიკაში (132). ინფრაწითელი გამოსხივების ხარისხი განპირობებულია ტემპერატურული მაჩვენებლით ანუ სხეულის ტემპერატურით. თერმოგრაფიის ასეთ მეთოდუკას იყენებენ კიდურების ვენების დაავადებების შესასწავლად, რადგანაც დაზიანებული ვენები წარმოადგენენ ინფრაწითელი გამოსხივების უძლიერეს წყაროს. თერმოგრაფია საშუალებას იძლევა გამოვავლინოთ უხილავი ან ნაკლებად დაზიანებული კანქვეშა ვენები, რასაც უეჭველად გააჩნია უდიდესი მნიშვნელობა პაციენტების ოპერაციამდელი გამოკვლევისას.

ვენების ვარიკოზული გაგანიერების ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა. მაღალი ინფორმატიულობის, არაინვაზიურობისა და მრავალჯერადი გამოყენების გამო კვლევის ულტრასონოგრაფიული მეთოდები მიჩნეულ იქნა ოქროს სტანდარტად ფლემბოლოგიაში (44).

ფერადი ანგიოსკანირების არსი მდგომარეობს აპარატის მიერ ულტრასონოგრაფიული სიგნალის მიღებაში, რომელიც აირეკლება სისხლძარღვში მოძრავი სისხლის ელემენტებისაგან, რის შემდეგაც ხორციელდება მისი დამუშავება და შემდგომი პროცირება ეკრანზე გარკვეული ფერით (80). ამასთან ერთად სხვადასხვა მხარეს მიმართული სისხლის ნაკადი სხვადასხვა ფერად იღებება, რაც სხვადასხვა პათოლოგიური რეფლუქსის ვიზუალიზაციის საშუალებას იძლევა.

დუპლექსური სკანირება.

დუპლექსური სკანირება ანგიოლოგიაში წარმოადგენს ტრადიციული ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის, ე.წ. B-რეჟიმისა და სისხლის მიმოქცევის განმსაზღვრელი დოპლეროგრაფიული მეთოდების სინთეზს. დუპლექსური სკანირება წარმოადგენს “ოქროს სტანდარტს” ფლემბოლოგიაში (46, 78, 90). იგი ფლემბიტის თანმხლები თრომბოზისა და ზედაპირული იზოლირებული თრომბოზის დიფერენციალური დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა. აღნიშნული საკითხი მეტად საინტერესოა მკურნალობის თვალსაზრისით, რადგანაც იზოლირებული ფლემბიტი შედარებით იშვითად გვხვდება და არ საჭიროებს ოპერაციულ მკურნალობას. ვენის კედელი ამგვარი ფლემბიტების დროს სქელდება და აღემატება 1 მმ-ს, ანთებითია და შრეობრივი, მაგრამ ამავე დროს შენარჩუნებულია სარქვლოვანი აპარატი.

ახალი თრომბი თავისი ექოგენობით არ განსხვავდება ჩვეულებრივი სისხლისაგან. დროთა განმავლობაში იგი მკვრივდება და იძენს უფრო მეტ ექოგენობას (46). დიდი მნიშვნელობა ენიჭება თრომბის კედლის ექოგენობას. რაც უფრო მეტია მისი ექოგენობა, მით ნაკლებია მისი მოწყვეტის საშიშროება და პირიქით რაც ჰიპო ან ანექოგენური თრომბები ძალზედ საშიშია.

პოსტთრომბოფლემბიტური დაავადების დროს, როდესაც თრომბოზის შემთხვევიდან გასულია რამოდენიმე თვე, იწყება ვენის რეკანალიზაცია, რომელიც იწყებს სისხლის გატარებას თრომბოზულ მასებში ახლად წარმოქმნილი არხების მეშვეობით. სისხლის მიმოქცევა ღებულობს მუდმივ ხასიათს. ულტრასონოგრაფიულად ამ

დროს აღინიშნება ჩანართების არსებობა ვენის კედლებზე (90). ვენის დიამეტრიც არაბუნებრივად დიდია.

I.7. თრომბოფლებიტის მკურნალობის ძირითადი პრინციპები

მრავალი ავტორის თანახმად თრომბოფლებიტის გამოსავალისა და ხშირ შემთხვევაში ავდმყოფის ბედსაც განსაზღვრავს მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკის არჩევა. როდესაც თრომბოფლებიტი ლოკალიზებულია წვივის დონეზე, ავადმყოფის მკურნალობა ამბულატორიულად მიმდინარეობს. ზედაპირული ვენების თრომბოზის მკურნალობის დროს ყველაზე მნიშვნელოვანს წარმოადგენს წოლითი რეჟიმის მკაცრი დაცვა პაციენტის მიერ (1, 2, 6, 20).

ზედაპირული ვენების თრომბოფლებიტის მკურნალობა ამ ჯგუფის პაციენტების მკურნალობის ძირითად ეტაპებს წარმოადგენს:

- მაქსიმალურად სწრაფი ზემოქმედება თრომბოზისა და ანთების კერაზე მისი გავრცელების თავიდან აცილების მიზნით.
- თრომბოზული პროცესის ღრმა ვენურ სისტემაზე გადასვლის პრევენცია
- მკურნალობის მეთოდოლოგია უნდა იყოს ინდივიდუალური და უნდა განისაზღვროს პირველ რიგში კიდურში მიმდინარე ცვლილებების საფუძველზე.

კონსერვატიული მკურნალობა ნაჩვენებია “დაბალი” ზედაპირული თრომბოფლებიტებით დაავადებული პაციენტების აბსოლიტური

უმრავლესობისათვის. დაავადების მწვავე ფაზაში გარეგანი კომპრესიის გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული დისკომფორტი, ამიტომაც ეს საკითხი ექვემდებარება ინდივიდუალურ გადაწყვეტას. საკმაოდ სადავოა ამ ჯგუფის პაციენტებში ანტიბიოტიკების გამოყენებისა და ანტიკოაგულანტების (განსაკუთრებით პირდპირი მოქმედების) საკითხი.

ავტორთა ერთი ნაწილის თანახმად, ჰეპარინის გამოყენებიდან მე-3-მე-5 დღეს პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ თრომბოციტოპენია. ამ შემთხვევაში რთულდება ჰომეოსტაზის კონტროლი, განსაკუთრებით ამბულატორიულ პირობებში. ამიტომ უფრო მიზანშეწონილია დაბალმოლეკულური ჰეპარინების (დალტეპარინი, ნადროპარინი, ენოქსაპარინი) გამოყენება (99, 140, 153).

უკანასკნელ წლებში ფართოდ გავრცელდა ჰეპარინის მალამოები (ლიოტონ-გელი, ჰეპატრომბინი). მათ მთავარ უპირატესობას წარმოადგენს ჰეპარინის დიდი დოზების შემცველობა, რომელიც ზემოქმედებე პირდაპირ თრომბოზისა და ანთების კერაზე (144).

გარდა ამისა კონსერვატიული მკურნალობის კომპლექსში უნდა შედიოდეს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები, რომელთაც ამავე დროს გააჩნიათ ტკოვილგამაყუჩებელი ეფექტი.

აღნიშნული დაავადების მკურნალობაში ეფექტურად გამოიყენება კარგად ცნობილი ფლებოტონიკები (რუთოზიდი, თროქსერუტინი, დიოსმინი, გინგკო-ბილობა და სხვა) და დეზაგრეგანტები (აცეტილსალიცილის მჟავა, პენტოქსიფილინი). მძიმე შემთხვევებში ფართო ფლებიტების დროს ნაჩვენებია რეოპოლიგლუკინის ინტრავენური ტრანსფუზიები 3-7 დღის განმავლობაში, პაციენტის კარდიალური სტატუსის გათვალისწინებით (11, 28).

ავტორთა ერთი ნაწილი გვთავაზობს თრომბოფლებიტების მნკურნალობის შემდეგ მეთოდებს (100, 140):

- 1) არაფარმაკოლოგიური მეთოდები: წოლითი რეჟიმი (ემბოლიის რისკის შემცირება); ქვედა კიდურებია ამაღლებული მდებარეობა (საწოლის ქვედა ბოლო 10-15⁰-ით შემაღლებული), ელასტიური კომპრესიული ნახვევის დადება ქვედა კიდურზე (ფეხის შეშუპების შემცირება)
- 2) ფარმაკოლოგიური საშუალებები:
 - ანალგეტიკები (ტკივილის სინდრომის კუპირება); ანტიკოაგულანტები: სწრაფი ანტიკოაგულაციის მიზნით იწყებენ ჰეპარინის ინტრავენურ შეყვანას დოზით 100-150 ერთ/კგ, შემდეგ გადადიან 1000 ერთ საათში ამავე დროს ყოველ 6 საათში საზღვრავენ აქტივირებულ ნაწილობრივ თრომბოპლასტურ დროს. ინფუზია გრძელდება აღნიშნულ რეჟიმში აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტური დროის 1,5-2,5 ჯერ გაზრდამდე. ამის შემდეგ ჰეპარინის შეყვანა გრძელდება აღნიშნული მაჩვენებლების შენარჩუნების მიზნით. ანტიკოაგულაციური თერაპიის უკუჩვენებისას ფილტვის არტერიის ემბოლიის თავიდან აცილების მიზნით ქვედა ღრუ ვენაში აყენებენ ქოლგისმაგვარ ფილტრებს.

I.8. მკურნალობის ქირურგიული მეთოდები

თრომბოფლებიტის ქირურგიული მკურნალობის ძირითად ჩვენებას წარმოადგენს დიდი კანქვეშა ვენის გასწვრივ ბარძაყის ზედა მესამედის ზემოთ თრომბის გაზრდისა და ბარძაყის ვენაში ან გარეთა თემოს ვენაში თრომბის არსებობა (32, 45).

პაციენტთა უკანასკნელ ჯგუფს წარმოადგენენ ქვედა ღრუ ვენის ღეროს გაუვალობით დაავადებული პირები (99). ქვედა ღრუ ვენის იზოლირებული თრომბოზი ძალზედ იშვიათად გვხვდება. ასეთი პაციენტების ქირურგიული მკურნალობა შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც თრომბის გავრცელება პერიფერიისაკენ სრულდება ბარძაყის არტერიების დონეზე. გარდა ამისა, პროქსიმალურად თრომბი არ უნდა აღწევდეს ღვიძლის ვენებს. ამ შემთხვევაში შესაძლებელია აუტოვენური ილეო-კავალური შუნირება (117). ამავე დროს სამწუხაროდ თრომბის ამგვარი “იდეალური” მდებარეობა ძალზედ იშვიათ მოვლენას წარმოადგენს.

პლასტიკური ვენური ოპერაციებისას უკანასკნელ წლებში გამოიყენება დროებითი არტერიოვენური ფისტულების შექმნა, რომლებიც 5-7-ჯერ ზრდიან ვენური სისხლის მიმოქცევის სიჩქარეს და ამგვარად ხელს უშლიან შუნტის ადრეულ თრომბირებას (23, 45, 69, 77, 98). ხელოვნური არტერიო-ვენური ფისტულები იქმნება სხვადასხვა მეთოდით: ანასტომოზირებით ”გვერდი გვერდში”, კოლატერალური ტოტის გამოყენებითა და “ბოლო გვერდში” ანასტომოზირებით, აუტოვენური ჩანართის გამოყენებით. ამავე მიზნით იყენებენ შუნტირებას სკრიბნერის მეთოდით, რომელიც გამოიყენება ჰემოდიალიზის დროს.

I.9. ენდოთელიუმის უჯრედების ზოგადი დახასიათება

ტერმინი ენდოთელიუმი (ბერძ. endon –შიგნით +thele-დვრილი) 1865 წ. შემოგვთავაზა W. Hales-მა, როგორც დამატება ტერმინისა – ეპითელიუმი. დღეისათვის ტერმინი – ენდოთელიუმი გამოიყენება სისხლძარღვთა და ლიმფური კალაპოტის შიდა უჯრედული ამონაფენის აღსანიშნავად.

მოზრდილი ადამიანის ორგანიზმში 10^{12} - 10^{13} ენდოთელიოციტია, საერთო მასით 1-2 კგ. სისხლძარღვების ამონაფენის საერთო ფართობია 700-1000 მ². ლიტერატურაში გამოთქმულია სხვადასხვა მოსაზრება ქსოვილთა სისტემაში ენდოთელიუმის ადგილის შესახებ: მას აკუთვნებენ ან აპითელიუმს ანგანიხილავენ როგორც შემაერთებელი ქსოვილის უჯრედული ორგანიზაციის ერთ-ერთ ფორმას. ენდოთელიუმს, ისევე როგორც ტიპურ ეპითელიუმს, ახასიათებს საზღვრული მდებარეობა, უჯრედშორისი ნივთიერების არარსებობა, აგებულებით მსგავსი ბაზალური მემბრანის არსებობა, უჯრედების აგებულების პოლარობა, უჯრედშორისი კონტაქტების არსებობა, რაც განაპირობებს უწყვეტი უჯრედოვანი შრის წარმოქმნას კულტურაში და რეპარაციული რეგენერაციისას ზრდის მექანიზმების მსგავსება.

I.9.1 სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ჰისტოგენეზი

დღეისათვის აღიარებულია სისხლძარღვის ენდოთელიუმის არაჩანასახოვანი და ჩანასახოვანი სისხლის კუნძულაკების მეზენქიმიდან წარმოშობის თეორია. ხერხემლიანთა ემბრიონული განვითარებისას სისხლი პირველად ადრეულ სტადიაში, უშუალოდ ჩანასახოვანი ფურცლების ფორმირებისას და მეზენქიმის წარმოქმნასთან ერთად ჩნდება. როგორც ირკვევა, სისხლის პირველი ელემენტები, თავისუფალი, სითხეში შეტივტივებული უჯრედები სისხლძარღვებისა და გულის მილების სახით ჩნდება ჩასახვასთან ერთად, რომლებიც დასაწყისში მხოლოდ ენდოთელიუმის ერთი თხელი შრითაა წარმოდგენილი და თან ორივე შემთხვევაში როგორც სისხლის უჯრედების ისე ენდოთელიუმის წარმოქმნის წყაროს წარმოადგენს – უშუალოდ მეზენქიმა. სისხლძარღვთა სისტემა ჩნდება ჩანასახოვან ფურცლებს შორის. სისხლის კუნძულაკების პერიფერიული ნაწილის უჯრედები დასაბამს აძლევს ენდოთელურ, ცენტრალურ და ჰემოპოეზურ დიფერონებს.

ღეროვანი ენდოთელური უჯრედები (ენდოთელიობლასტები) ურთიერთკონტაქტების საშუალებით შემოსაზღვრავს უჯრედშორის არხებსა და ნაპრალებს, რომლებშიც ინტერსტიციული სითხე გადაადგილდება.

სისხლძარღვების წარმოშობა და განვითარება, მჭიდრო კავშირშია ლიმფური სისტემის ფორმირებასთან. მისი განვითარების ყველაზე კარგი მექანიზმია უჯრედშორისი ნაპრალები და სივრცე, რომელიც გარშემორტყმულია პრიმორდიული ენდოთელიუმით და ფორმირებული ვენური ელემენტებით, რომელთანაც ქმნის

ანასტომოზებს და დასაბამს აძლევს ლიმფური ძარღვების განვითარებას. სისხლძარღვთა სისტემის ემბრიოგენეზის შესწავლის მონაცემები სისხლისა და სისხლძარღვის კედლის ელემენტების წარმოშობის ერთიანობას გვიჩვენებს. სისხლი და სისხლძარღვი ერთი და იმავე წყაროდან – მეზენქიმიდან ერთდროულად წარმოშობილი ორი ჩანასახია, რომლებიც შემდგომ სხვადასხვა მიმართულებით დიფერენცირდება და მათ შორის კავშირი მუდმივად შენარჩუნებულია.

ენდოთელიუმი წარმოადგენს 20-150 მკმ სიგრძისა და 10-20 მკმ სიგანის პოლიგონალური, გაბრტყელებული უჯრედების ერთშრიან ფენას. უჯრედები ერთი ან ორ ბირთვიანია. მათი სისქე ბირთვის არეში 3-5, პერიფერიაზე კი 0,1-0,4 მკმ-ია. სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა უბანში ენდოთელიოციტები ჰემოდინამიკისა და მეტაბოლიზმის განსხვავებულ პირობებში იმყოფება, რის შედეგადაც ისინი განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან სისხლძარღვის ღერძის მიმართ ორიენტაციით, ფორმითა და ზომებით.

I.9.2 ენდოთელიუმის ფუნქციები

ენდოთელიუმის მდებარეობა სისხლისა და ორგანოების ელემენტებს შორის განაპირობებს სამი ძირითადი ამოცანის შესრულებას:

სისხლძარღვის ლუმინარული ზედაპირის თრომბორეზისტენტობის შენარჩუნება;

ნივთიერებათა ცვლის უწყვეტობის უზრუნველყოფა;

ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სინთეზი და მეტაბოლიზმში მონაწილეობა.

მიკროცირკულატორული კალაპოტის ენდოთელიუმში ჭარბობს ცვლის ფუნქცია, მაგისტრალური სისხლძარღვებისაში კი – მეტაბოლური და სინთეზური.

ლუმინარული ზედაპირის თრომბორეზისტენტობა განპირობებულია ენდოთელიუმის მიერ როგორც პროკოაგულანტების, ასევე ანტიკოაგულანტებისა და ფიბრინოლიზური ნივთიერებების (პროსტაციკლინი, პლაზმინოგენის აქტივატორი, ანტითრომბინ III) ბალანსირებული პროდუქციით, რომლის საშუალებითაც პლაზმის კედლის მიერ შრის აგრეგატული მდგომარეობის რეგულირება.

სინთეზური და მეტაბოლური პროცესები მოიცავს: ვაზოაქტიური ნივთიერებების სინთეზსა და მეტაბოლისმს. აცეტილქოლინის, კატექოლამინების, ბრადიკინინის, სეროტონინის, ჰისტამინის, ჰეპარინის ჩაჭერასა და ინაქტივაციას; სტიმულატორების– ზრდის ფაქტორების და ინტერლეიკინ-1-ის გამომუშავებას. ასევე T და B ლიმფოციტების წარმოქმნის, პროლიფერაციისა და დიფერენცირების მარეგულირებელი ციტოკინების სეკრეციას და ბაზალური მემბრანის კომპონენტების სინთეზს.

ენდოთელური უჯრედები მისი ფუნქციებისა და რეგენერაციული შესაძლებლობებიდან გამომდინარე წარმატებით გამოიყენება ტრანსპლანტოლოგიაში.

უჯრედულმა ტრანსპლანტაციამ შეიძლება მოახდინოს რეგოლუცია მესამე ათასწლეულის მედიცინაში, თუ კი

ფუნდამენტური კვლევების ბაზაზე მეცნიერები შეძლებენ ამ უჯრედების უნიკალური თვისებების მართვასა და გამოყენებას (128).

ქვედა კიდურების იშემიური დაზიანების უჯრედული ტრანსპლანტაციით მკურნალობის იდეა უკანასკნელი 5 წლის განმავლობაში წარმატებით რეალიზდება ექსპერიმენტში, და უკვე 2 წელია რაც ფეხს იკიდებს კლინიკაში.

უჯრედების მოქმედების მექანიზმის უფრო დეტალური კვლევა აღწერილია იაპონელი მკვლევარების შრომაში, რომელიც გამოქვეყნდა ჟურნალში Circulation [120]. მათ მიერ შესწავლილ იქნა ენდოთელიუმის ფუნქცია უჯრედული ტრანსპლანტაციის შემდეგ ქვედა კიდურების იშემიით დაავადებულ პაციენტებში. ენდოთელიუმის დისფუნქცია წარმოადგენს სისტემური ათეროსკლეროზის პათოგენეზის ძირითად რგოლს. ენდოთელიური უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგად გაუმჯობესდა იშემიზირებული კიდურის სისხლის მიმოქცევის სხვადასხვა მაჩვენებელი და საგრძნობლად დაჩქარდა ტროფიკული წყლულების შეხორცების პროცესი. ამგვარად, იშემიზირებულ კიდურში სისხლის მიმოქცევის გაუმჯობესება ძვლის ტვინის აუტოგენური მონონუკლეარული უჯრედების შემდეგ აიხსნება ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციის გაძლიერებით.

ამგვარად, უკანასკნელი ორი წლის განმავლობაში მიღებულ იქნა იმედისმომცემი კლინიკური შედეგები, უჯრედული ტრანსპლანტაციის შედეგად. აღნიშნული კვლევები ამ მიმართულების განვითარების პერსპექტიულობაზე მიუთითებს. ამავე დროს მეთოდი ჯერ მზად არ არის მასშტაბური კლინიკური გამოყენებისათვის.

თავი II. კვლევის მეთოდები და გამოყენებული მასალა

თრომბოფლებიტების მკურნალობის ეფექტური მეთოდის შემუშავებისათვის ცხოველებზე, ექსპერიმენტულ საცდელ ობიექტად გამოყენებული იქნა 70 „შინშილას,, ჯიშის ბოცვერი, ორივე სქესის, წონით 2500-3500 გრ. თრომბოფლებიტის ექსპერიმენტული მოდელის შემუშავებამდე გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა ბოცვერის უკანა კიდურების ვენური სისტემის ანატომიური თავისებურებანი. რაც მოგვცემდა საშუალებას მაქსიმალურად მიგვეახლოვებინა ექსპერიმენტული კვლევა, კლინიკურ პირობებთან.

II.1. კვლევის ანატომიური მეთოდები

ანატომიური კვლევები განვახორციელეთ 10 ბოცვერზე. ეთერის ნიღბიანი ნარკოზის მიცემის და პლევრის ღრუს გახსნის შემდეგ, ვახორციელებდით კანის, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის, ფასციების, აპონევროზის, კუნთებისა და უკანა კიდურების სისხლძარღვების გამოკვლევას. მათ ურთიერთ დამოკიდებულებასა და ტოპოგრაფიას ვაწარმოებდით ანატომიური პრეპარირების ჩვეულებრივი მეთოდით.

მასთან ერთად კეთდებოდა ანატომიური დეტალების დასურათება.

ცხოველებში უკანა კიდურების ღრმა და ზედაპირული სისხლძარღვოვანი სისტემის შესასწავლად ვიყენებდით შესაღებ (ცივი მასა) და რენტგენოკონტრასტულ საშუალებებს (ტყვიის ოქსიდი

სკიპიდარში). რომელიც შეგვყავდა როგორც აორტაში ასევე ქვემო ღრუ ვენაში პუნქციური ინფუზური მეთოდით. ამავდროულად ვახორციელებდით უკანა კიდურების ვენების ფლუბოგრაფიას.

ჰისტოლოგიური კვლევისათვის ვიღებდით ვენებს ზომით 0,5-0,3 სმ. ამისათვის ვენას ვაფიქსირებდით 12%-იან ნეიტრალურ ფორმალინში. მზადდებოდა ანათლები 5 მკ-ის სისქის, რომელიც შემდგომ იღებებოდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით და ვანგიზონით.

უკანა კიდურების ვენების აგებულების ანატომიური თავისებურებების შესწავლის შემდეგ გადავედით ექსპერიმენტული კვლევის ძირითად ეტაპზე.

II.2. ექსპერიმენტული კვლევის მეთოდიკა

ექსპერიმენტული კვლევები ტარდებოდა ეთერის ნიღბიანი ნარკოზით 60 „მინშილას,, ჯიშის ბოცვერზე. ცხოველები დაყოფილი იქნა 6 ჯგუფად, თითოეულში 10 ცხოველი. ოპერაციული ჩარევის ხასიათი და ცხოველთა რაოდენობა მოცემულია ტაბულაში ¹¹

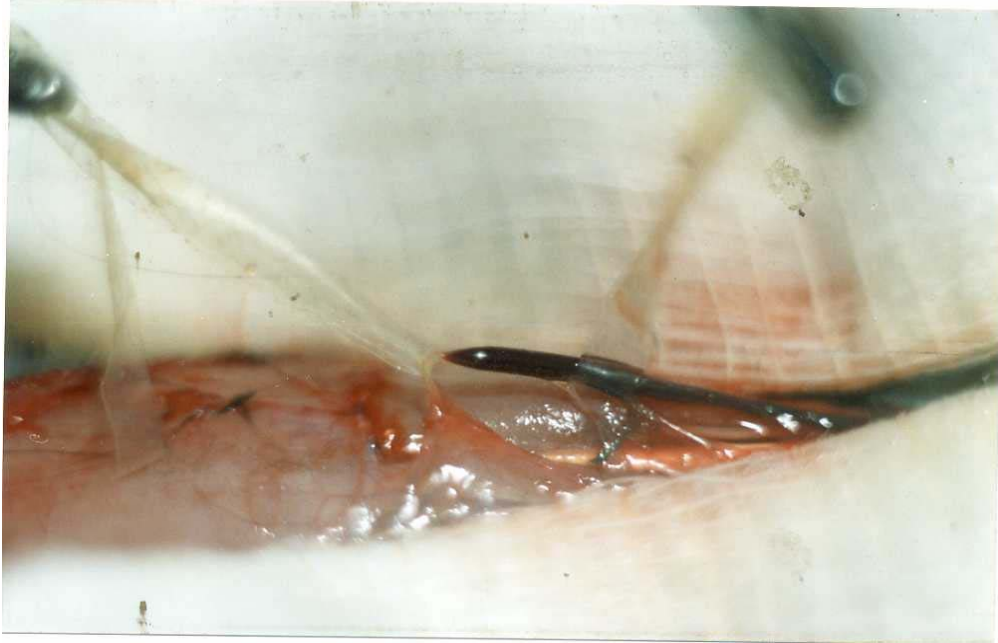
II.2.1 „ასეპტიური” და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირება

პირველი, მესამე და მეხუთე ჯგუფის ცხოველებს სავარაუდოდ ექმნებოდათ თრომბოფლებიტის „ასეპტიური,, მოდელი. (Л.Р.Сапожникова 1976. მეთოდი). ამისათვის ბარძაყის სისხლძარღვების პროექციაზე ვაკეთებდით 4-6 სმ-ის სიგრძის განაკვეთს და გამოვყოფდით ბარძაყის მაგისტრალური ვენის

სეგმენტს. (სურ. 1), რომლის ქვეშაც ვატარებდით ორ პროვიზორულ ლიგატურას. (სურ. 2), ისე რომ არ დარღვეულიყო კონტაქტი პარავენოზულ ქსოვილებთან. კედლის ამყობი თრომბის წარმოქმნა ხდებოდა ვენის კედელზე გარედან, ნატრი ქლორის კრისტალის ზომით 1-2მმ², (სურ.3) ზემოქმედებით 15 წუთის განმავლობაში. ამავდროულად სისხლის ნაკადის შენელების მიზნით ვენის დისტალურ და პროქსიმალურ ბოლოებს ვიღებდით ორ მომჭერზე. მომჭერების მოხსნის შემდეგ, ჭრილობა იხურებოდა შრეობრივად ყრუდ.



სურ.1 გამოყოფილია ზარბაყის მაგისტრალური ვენის სეგმენტი

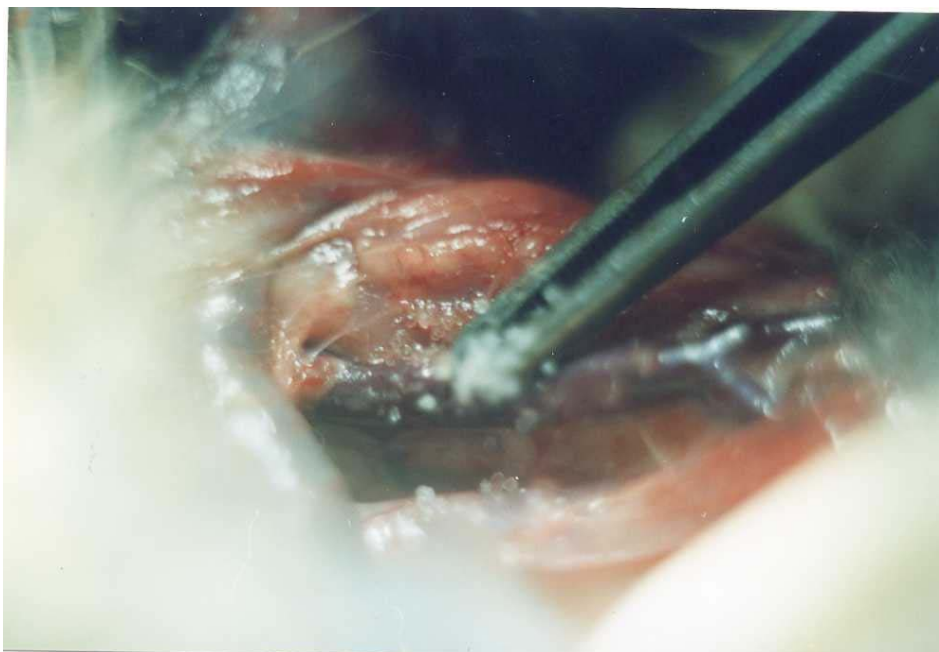


სურ.2 ვენა აღებულია ორ პროვიზორულ ლიგატურაზე

ტაბულა.№1 ოპერაციული ჩარევის ხასიათი და ექსპერიმენტულ ცხოველთა რაოდენობა

| ჯგუფი 1 | ოპერაციული ჩარევის ხასიათი | ცხოველთა რაოდენობა |
|------------|--|--------------------|
| 1 | უკანა კიდურების ვენების „ასეპტიური„ თრომბოფლებიტის მოდელირება | 10 |
| 2 | უკანა კიდურების ვენების ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირება | 10 |
| 3 | უკანა კიდურების ვენების „ასეპტიური„ თრომბოფლებიტის მოდელირება და მკურნალობა კონსერვატიული მეთოდით. | 10 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4 | უკანა კიდურების ვენების ინფიცირებული თრომბოფლემიტის მოდელირება და მკურნალობა კონსერვატიული მეთოდით. | 10 |
| 5 | უკანა კიდურების ვენების „ასეპტიური„ თრომბოფლემიტის მოდელირება და მკურნალობა როგორც კონსერვატიული მეთოდით ასევე ენდოთელიოციტების ტრანსპლანტაციით. | 10 |
| 6 | უკანა კიდურების ვენების ინფიცირებული თრომბოფლემიტის მოდელირება და მკურნალობა როგორც კონსერვატიული მეთოდით ასევე ენდოთელიოციტების ტრანსპლანტაციით. | 10 |
| სულ | | 60 |



სურ.3 ვენის კედელზე გარედან მოთავსებულია ნატრი ქლორის კრისტალი

მეორე, მეოთხე და მეექვსე ჯგუფის ცხოველებს სავარაუდოთ ექმნებოდათ ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელი. (P.И. Аскерханова, 1975. მეთოდი)

ამისათვის ბარძაყის სისხლძარღვების პროექციაზე ვაკეთებდით 4-6 სმ-ის სიგრძის განაკვეთს და გამოვყოფდით ბარძაყის მაგისტრალური ვენის სეგმენტს, ისევე როგორც ცხოველთა დანარჩენ ჯგუფებში. გამოყოფილი სეგმენტის ქვეშ ვატარებდით ორ პროვიზორულ ლიგატურას. ისე რომ არ დარღვეულიყო კონტაქტი პარავენოზულ ქსოვილებთან. კედლის ამჟღად თრომბის წარმოქმნა ხდებოდა ვენის კედელზე გარედან, ნატრი ქლორის კრისტალის ზომით 1-2მმ², ზემოქმედებით 15 წუთის განმავლობაში და ამავდროულად პარავენოზულ ქსოვილში შეგვყავდა სტაფილოკოკური შტამი 1209 (500 000 მიკრობული ერთეული). სისხლის ნაკადის შენელების მიზნით ვენის დისტალურ და პროქსიმალურ ბოლოებს ვიღებდით ორ მომჭერზე. (15 წთ.) მომჭერების მოხსნის შემდეგ, ჭრილობა იხურებოდა ყრუდ.

პირველი და მეორე ჯგუფის ცხოველები მოდელის შექმნის შემდეგ იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ, მკურნალობის გარეშე.

მესამე და მეოთხე ჯგუფის ცხოველებს მოდელირებიდან მე-6 დღეს უტარდებოდათ კონსერვატიული მკურნალობა. ციპრინოლი შეგვყავდა ინტრამუსკულარულად 20მგ. (1მლ) დღეში ორჯერ. ხუთი

დღის განმავლობაში. ასევე ჰეპარინი 100ერთ. (0,1 მლ) ნსთ-ში ერთჯერ. შემდგომი კლებადი დოზითა და ინტერვალის გაზრდით. მკურნალობა მიმდინარეობდა კოაგულოგრამის კონტროლის ფონზე. (იხ. მათემატიკური მოდელი)

ხოლო, მეხუთე და მეექვსე ჯგუფის ცხოველებში კონსერვატიულ მკურნალობასთან ერთად ვაწარმოებდით სისხლძარღვის ენდოთელიუმის აუტო უჯრედების გადანერგვას, რომელსაც ვიღებდით საუღლე ვენის ნაწილის ამოკვეთით და მისი დამუშავების მეთოდით. (გ. აბზიანიძე, ი. მიქაძის მეთოდი 2002წ). სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის აუტოლოგიური უჯრედების გადანერგვას ვახორციელებდით, უკანა კიდურების თრომბოფლებიტის მოდელირებიდან მე-6 დღეს. ამისათვის მიღებული უჯრედული სუსპენზია 1მლ. შეგვყავდა დაზიანებული ვენის კედლის მიდამოში. ოპერაციის შემდგომ დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 30 დღეს.

II.3 უჯრედების მიღების მეთოდი

სისხლძარღვის ენდოთელიალურ უჯრედებს ვიღებდით საუღლე ვენიდან. (გ. აბზიანიძე, ი. მიქაძის მეთოდი 2002წ).

გამოყენებული იქნა შინშილას ჯიშის ბოცვერი წონით 2,5-3,5კგ. საოპერაციო ველის დამუშავების შემდეგ ვაკეთებდით განაკვეთს საუღლე ვენის პროექციაზე, ვიღებდით სისხლძარღვს ორ მომჭერზე, სისხლძარღვის ამოკვეთამდე შეგვყავდა 3 მლ 120მგ/მლ. კონცენტრაციის პაპავერინის ჰიდროქლორიდის ხსნარი (Haudenschild

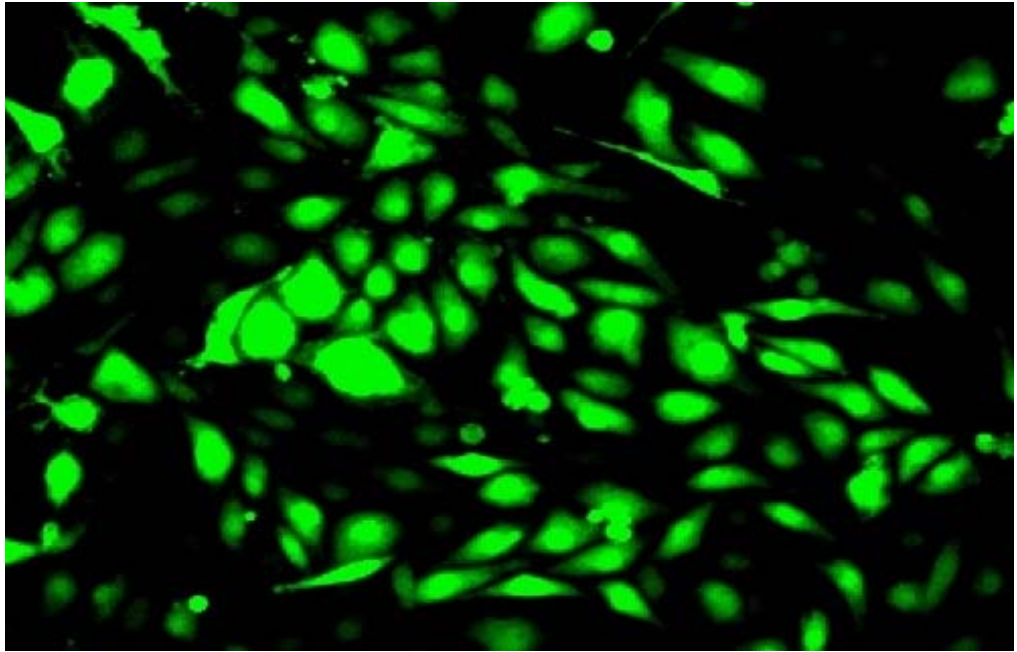
Ch.L. et 1981) რომლის შეყვანაც გამოირიცხავდა დამუშავებისას ვენის კონტრაქტურის შესაძლებლობას და ენდოთელიუმის დაზიანებას.

ამოკვეთის შემდეგ სისხლძარღვს ვადებდით ლიგატურას ორივე მხარეს და ვათავსებდით $+4^{\circ}\text{C}$ -მდე გაციებულ გარემო 199-ში. ამის შემდეგ ვენა ირეცხებოდა (სურ.4) გამოსულ სითხეში სისხლის გაქრობამდე 37°C -მდე გამთბარი გარემო 199-ით ანტიბიოტიკებთან ერთად (პენიცილინი 100 ერთ/მლ). რის შემდეგაც ვენის ავსებას ვახდენდით 37°C -მდე გამთბარი კოლაგენაზას 0,5%-იანი ხსნარით, ხოლო ამის შემდეგ კოლაგენაზით ავსებულ ვენას ვათავსებდით თერმოსტატში 37°C -ზე. შემდეგ ვენაზე კეთდებოდა ნაზი მასაჟი 1-2 წთ-ის განმავლობაში და კოლაგენაზას ხსნარს მასში არსებული ენდოთელური უჯრედებით ვასხამდით ცენტრიფუგის სინჯარაში, ვრეცხავდით რამდენჯერმე ანტიბიოტიკიანი გარემო 199-ით და ვაცენტრიფუგებდით 5 წთ-ის განმავლობაში 350g-ზე. შემდეგ ვახდენდით არასაჭირო სითხის მოცილებას ნალექამდე. (სურ.5) მიღებულ ნალექში უჯრედების არსებობისა და სიცოცხლის უნარიანობის დასადგენად ვახდენდით

ნალექის რესუსპენდირებას ზრდის სრულ გარემოში,

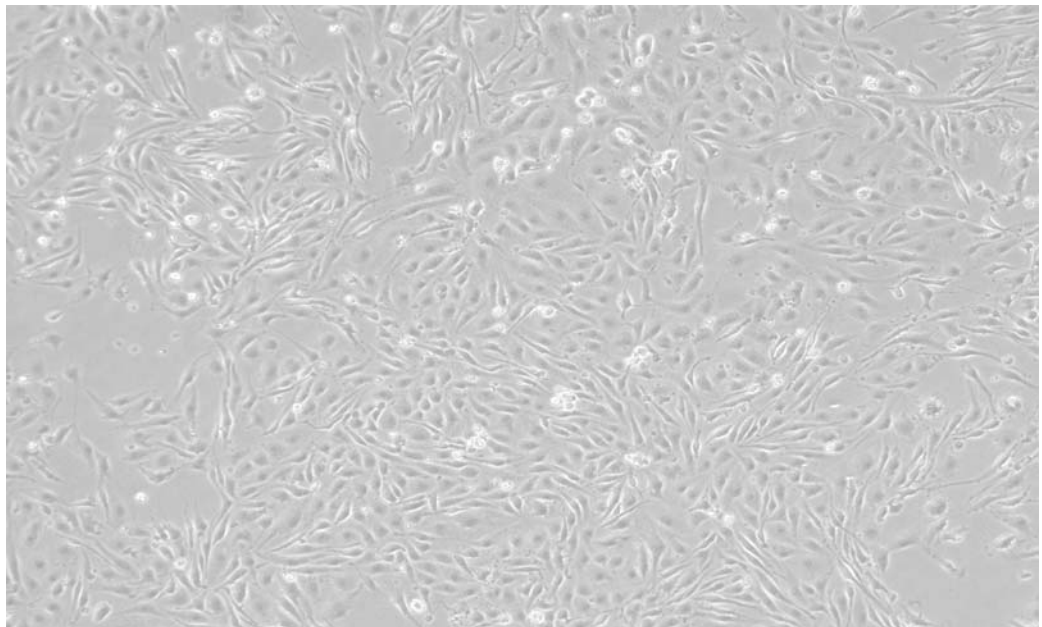
{20 მლ შრატის; 100 ერთ/მლ პენიცილინი; 2 მლ HEPES ბუფერი; 1 მლ გლუტამინი; 250 მკგ/მლ ფუნგიზონი; 75 მლ გარემო 199}

ვახორციელებდით უჯრედების შეღებვასა და დათვლას.



სურ. 4 ენდოთელიუმის იმუნოფლუორესცენცია.

გადიდება x 300



სურ. 5 ენდოთელური უჯრედების მონოშრე. ფაზური კონტრასტი
გადიდება X150.

უჯრედების პასირებისათვის საჭირო იყო ედტმ 0,02% (ეთილენდიამინტეტრამარმჟავა); და უჯრედებისა და ქსოვილების კულტურებისათვის ტრიფსინი. მზადდებოდა ტრიფსინის 0,125%-იანი ხსნარი ედტამ-ში.

კულტურალური ჭურჭლიდან ზრდის სრული გარემოს მოცილების და უჯრედების ზედაპირის ტრიფსინის ხსნარით მოვლების შემდეგ, ფლაკონში რჩებოდა ტრიფსინის მინიმალური რაოდენობა, (1-2 წვეთი). 2-3 წუთის შემდეგ უჯრედები იწყებდა დამრგვალებას და საფუძვლიანად ჩამოცურებას. ყველა უჯრედის დამრგვალებისა და ნარჩენ ტრიფსინში თავისუფლად მოძრაობის შემდეგ ემატებოდა შრატის შემცველი ზრდის სრული გარემო. რის შემდეგაც ხდებოდა რამდენჯერმე უჯრედების რესუსპენდირება, უჯრედული კლასტერების დასაშლელად.

ტრიფსინით შეგროვილი უჯრედები რესუსპენდირდებოდა 1 მლ ზრდის სრულ გარემოში. სუსპენზიის 100 მკლ-ს ემატებოდა 100 მკლ ტრიპან ლურჯი. რის შემდეგაც ნარევი მიგესილი მინით გადაგვქონდა გორიაევის კამერაზე და ვახდენდით მიკროსკოპის ქვეშ მათი რაოდენობის დათვლას. მიღებული რიცხვი გამრავლებული 2222-ზე იყო უჯრედების რაოდენობა 1 მლ-ში.

II.4. ჩატარებული კვლევები

ზოგადი კლინიკური კონტროლი ცხოველებზე მოიცავდა მათი საერთო მდგომარეობისა და სიცოცხლისუნარიანობის შესწავლას.

ლაბორატორიული კვლევები წარმოებდა ცხოველის პერიფერიულ სისხლში თრომბოზული პროცესებისათვის დამახასიათებელი ზოგიერთი მაჩვენებლის შესწავლის გზით. რისთვისაც ყველა ცხოველს „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების წინ და ექსპერიმენტის შემდგომ ვადებში, უტარდებოდათ თათის ვენიდან აღებულ სისხლში, ჰემოსტაზის გამოკვლევების მონაცემთა კონტროლი. დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 30 დღეს.

შრომის ლაბორატორიული ნაწილი შესრულებულია საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის კლინიკო-ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კათედრაზე, რისთვისაც მადლობას ვუხდით კათედრის გამგეს, პროფესორ თ. ბუკიას და მის თანამშრომლებს.

ჰისტოლოგიური და ციტოქიმიური გამოკვლევები ჩატარებული იქნა ექვსივე სერიის ცდებში ვადების შესაბამისად. მოდელირების შემდეგ საცდელი ცხოველების სისხლძარღვებიდან დამზადებული 2-3 მმ სისქის განივი ანათლები თავსდებოდა 10%-იან ნეიტრალურ ფორმალინში ფიქსაციისა და შენახვისათვის. პრეპარატების

დამზადება წარმოებდა 48-საათიანი ფიქსაციის შემდეგ და შედგებოდა შემდეგი ეტაპებისაგან:

1. ფორმალინის გამორეცხვა გამდინარე წყლით – 48 საათი
2. 70% სპირიტი – 24 საათი
3. 90% სპირიტი – 24 საათი
4. 90% სპირტი – 24 საათი
5. 100% სპირიტი – 30 წუთი
6. აბსოლუტური სპირიტსა და ქლოროფორმის ნარევი 1/1 –ზე
7. პროპორციით – 30 წუთი,
8. ქლოროფორმი – 10 წუთი,
9. „ფაფა“ – 2 ნაწილი პარაფინი, 1 ნაწილი ქლოროფორმი,
37°C ტემპერატურაზე –1 საათი,
10. თერმოსტატის რეჟიმში 60°C ტემპერატურაზე : I პარაფინი
–1,5 საათი; II პარაფინი –1,5 საათი;
11. ჩაყალიბება,
12. ჰისტოლოგიური ანათლების დამზადება და შეღებვა
ჰემატოქსილინ–ეოზინით.

მიღებული პრეპარატები შესწავლილი იყო მიკროსკოპში ჩვეულებრივი და იმერსიული გადიდების გამოყენებით. შესაბამისად ჩატარებული იქნა მიკროფოტოგრაფირება.

II.5 თრომბოფლებიტის მოდელისა და მისი მკურნალობის მათემატიკური მოდელი

ცხოველთა ყველა ჯგუფში როგორც მოდელირების შემდეგ ასევე მკურნალობის პროცესში ვსაზღვრავდით ნაწილობრივ პარციალურ თრომბოპლასტინის დროს **APTT**, ასევე პროთრომბინის დროს **PT**, პროთრომბინის ინდექსს კვიკის მიხედვით **PI** და თრომბინის დროს **TT**. ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე, ჰემოსტაზის მონაცემების მიხედვით შეიქმნა მათემატიკური მოდელი.

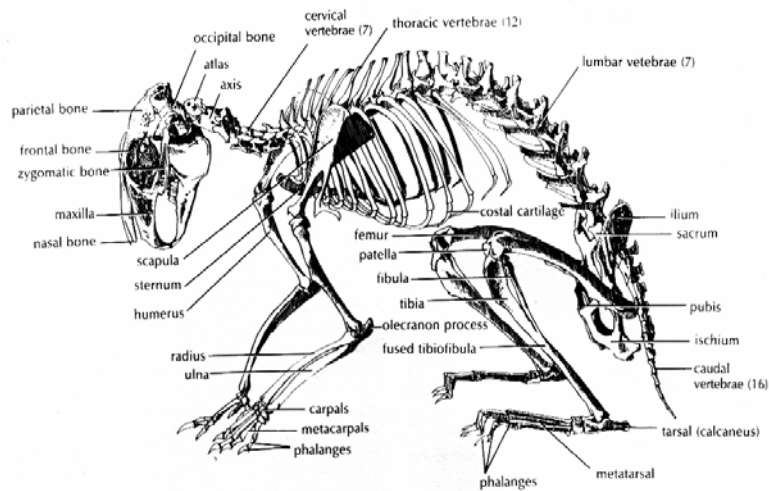
თავი III. მიღებული შედეგები და საკუთარი მასალის ანალიზი

III.1 ბოცვერის უკანა კიდურების ვენური სისტემის ანატომიური კვლევის შედეგები

როგორც გვაჩვენეს ჩატერებულმა ანატომიურმა კვლევებმა, ბოცვერის უკანა კიდურის ჩონჩხი (სურ.6) მკვეთრად განსხვავდება ადამიანის ქვედა კიდურის ჩონჩხისაგან. მაგრამ სისხლძარღვოვან (განსაკუთრებით ვენურ) კალაპოტს კი გააჩნია აგებულების მრავალი თავისებურება. რომლებიც დამახასიათებელია ადამიანისათვის. (სურ.7) ასე მაგალითად, თათის ტერფის ძირის ღრმა ვენური რკალი უერთდება ლატერალურ ტერფის ძირის ვენებს, რომლებიც მიჰყვებიან თანამოსახელე არტერიას. მედიალური პლანტატური

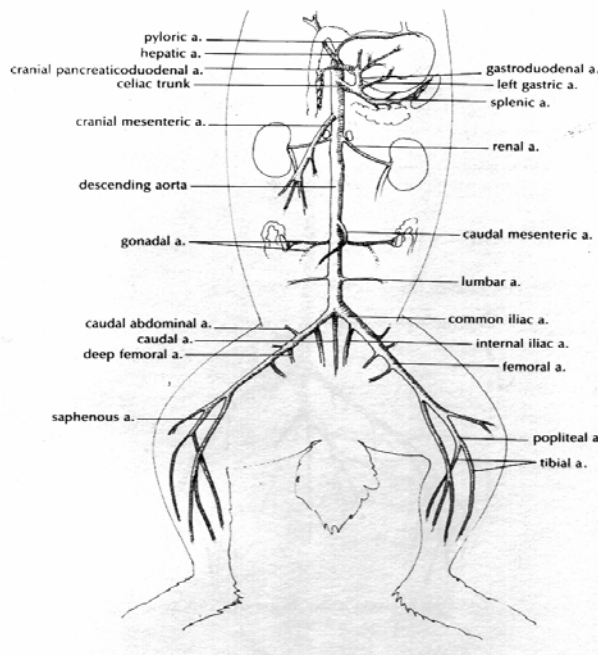
ვენები, რომლებიც იწყებიან ტერფის ძირის ღრმა ვენური რკალის მედიალური ნაწილიდან და მიჰყვებიან მედიალურ კიდეს, უერთდებიან ტერფის ძირის ლატერალურ ვენებს მედიალური გოჯის ქვევით და ქმნიან წვივის ვენებს. პლანტარულ ვენებს უერთდება მრავალრიცხოვანი ვენური ტოტები მიმდებარე კუნთებიდან და ზედაპირული ქსოვილებიდან.

The Skeletal System



სურ.6 (B. Wingerd –ის სქემა) ბოცვერის ძვლოვანი ჩონჩხი

The Circulatory System



სურ.7 (1 (B. Wingerd –ის სქემა) ბოცვერის კაუდალური ვენური სისტემა

ტერფის ზურგის ზედაპირული ვენები წარმოდგენილია ტერფის ზურგის ვენური რკალით, სანაპირო ვენებითა და წვივის ვენით. ტერფის ზურგის ვენური რკალი მდებარეობს წინა ტერფის ძვლების პროქსიმალური ბოლოების დონეზე. მისი მედიალური ნაწილი ტერფის ზურგის მედიალურ მხარეზე მედიალურ გოჯთან უერთდება v. saphena magnas.(დიდი საჩინო ვენას). აღნიშნული ვენური რკალის ლატარალური ბოლო ტერფის ზურგის ლატერალურ ნაწილში ლატერალური გოჯის ქვევით უერთდება მცირე საჩინო ვენას. ვენურ რკალს უერთდებიან ტერფის ზურგის წინატერეფის ვენები, სანაპირო ვენები და ვენები ზედაპირული ქსოვილებიდან. იგი პერფორანტული ვენებით დაკავშირებულია ასევე ღრმა ვენებთან.

წვივის ვენა (სურ.8) იწყება ტერფის ზურგის ვენური რკალის დისტალურ ნაწილში და მიემართება ტეფის ზურგზე პროქსიმალურად. არამუდმივი ვენები ტერფის ზურგზე ჰქმნიან ტერფის ზურგის ვენურ წნულს.



სურ.8 წვივის ვენა. მიემართება დორსალური ვენური რკალის დისტალური ნაწილიდან, ტერფის დორსალურ ზედაპირზე.

ტერფის პერფორანტული ვენები შეოდლება დაიყოს ორ ჯგუფად. პირველი ჯგუფის ვენები აკავშირებენ ტერფის ზურგის ზედაპირულ და ღრმა ვენებს. მეორე ჯგუფის ვენები აკავშირებენ ზედაპირულ ვენებს ღრმა ვენებთან ტერფის ძირზე. ისინი ნანახია ტერფის ორივე კიდეში და პირველ ძვალთაშორის სივრცეში.

წვივის ვენები

წვივის ღრმა ვენები- ეს ვენები მიჰყვებიან არტერიებს, კუნთთაშუა ვენები, მუხლქვეშა ვენა. ხშირად წარმოდგენილი არიან წყვილებად, ერთმანეთში მრავალი ანასტომოზით უკავშირდებიან ერთმანეთს, გააჩნიათ მრავლობითი სარქველი, რომლებიც სისხლს აძლევს საშუალებას იმოძრაოს პროქსიმალური მიმართულებით.

დიდი წვივის ვენები (სურ.9) წარმოადგენენ ტერფის ზურგის არტერიის თანმხლები ვენების გაგრძელებას პროქსიმალური

მიმართულებით. ისინი გრძელდებიან ძვალთაშუა მემბრანის ზედა ზღვრამდე და იერთებენ კუნთოვან და პერფორანტულ ვენებს.



სურ.9 წვივის ვენები

დიდი წვივის ვენები წარმოიქმნებიან ტერფის ძირის მედიალური და ლატერალური ვენების შეერთებით მედიალური გიჯის ქვემოთ. ისინი მდებარეობენ დიდი წვივის არტერიის გვერდით *a. tibialis posterior.*, წვივის ღრმა და ზედაპირულ მომხრელებს შორის. მათ უერთდებათ მცირე წვივის ვენები. მუხლქვეშა მიდამოს ქვედა ნაწილში ისინი უერთდებიან დიდი წვივის ვენებს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება მუხლქვეშა ვენა. მათ უერთდება მრავალი კუნთოვანი ვენები, განსაკუთრებით ქუსლის კუნთიდან და ასევე პერფორანტული ვენები.

მცირე წვივის ვენები წარმოიქმნებიან ქუსლის უკანა ლატერალური ნაწილში ტიბიო-ფიბულარული შეერთების უკან.

მიემართებიან ზევით თანამოსახელე არტერიასთან ერთად ცერის გრძელ მომხრელ კუნთსა (m. flexor hallicis longus) და დიდი წვივის უკანა კუნთებს (m. tibialis posterior) შორის. მათ უერთდებიან ვენები მიმდებარე კუნთებიდან და ასევე პერფორანტული ვენები. მცირე წვივის ვენები ჩაედინებიან დიდი წვივის უკანა ვენაში მუხლქვეშა არტერიის დასაწყისიდან 2-3 სმ-ით ქვევით.

მუხლქვეშა ვენა წარმოიქმნება დიდი წვივის წინა და უკანა ვენების შეერთებით მუხლქვეშა მიდამოს ქვედა ნაწილში, მიემართება ზევით მუხლქვეშა ფოსოში და ზედაპირულად გადაკვეთს მუხლქვეშა არტერიას მედიალურიდან ლატერალური მიმართულებით. იგი ღებულობს შენაკადებს მუხლის ვენური წნულიდან და მიმდებარე რბილი ქსოვილებიდან.

ზედაპირული ვენები

წარმოდგენილია დიდი და მცირე საჩინო ვენებით და მათი დამაკავშირებელი ვენებით. დიდი საჩინო ვენა იწყება მედიალური გოჯის წინ და წარმოადგენს ტერფის ზურგის მედიალური სანაპირო ვენის გაგრძელებას. მედიალური გოჯის ზევით იგი გადაიხრება უკან და გადაკვეთს დიდი წვივის ძვლის მედიალურ ზედაპირს. გაივლის დიდი წვივის ძვლის მედიალური როკის უკან და გადადის ბარძაყზე. დიდ საჩინო ვენას წვივზე გააჩნია ორი ძირითადი შენაკადი. წვივის წინა ვენა იწყება ტერფის ზურგის ვენური რკალის დისტალური ნაწილიდან. მიემართება წვივის წინა ზედაპირზე, დიდი წვივის ძვლის წინა კიდის ლატერალურად. დიდი წვივის ხორკლის ქვემოთ იგი გადაკვეთს ამ ძვალს და უერთდება დიდ საჩინო ვენას.

უკანა წვივის ვენა იწყება მედიალური გოჯის უკან. ზოგჯერ უერთდება ტერფის მედიალური ზედაპირის პერფორანტულ ვენას, რომელიც ხშირად

გვხვდება. უკან წვივის ვენა მიემართება ზევით და უერთდება დიდ საჩინო ვენას მუხლის ქვემოთ.

მცირე საჩინო ვენა იწყება ლატერალური გოჯის უკან და წარმოადგენს ტერფის ზურგის ლატერალური სანაპირო ვენის გაგრძელებას. იგი მიემართება ზემოთ, აქილევსის მყესის ლატერალურად და წვივის სიგრძის შუა დონეზე გახვრეტს ღრმა ფასციას და გაივლის კანჭის ტყუპი კუნთის ორ თავს შორის.

ჩვენი დაკვირვებით მცირე საჩინო ვენა ბოცვერში ჩაედინება მუხლქვეშა ვენაში.

მცირე საჩინო ვენის შენაკადებს გამოაქვთ სისხლი წვივის უკანა ლატერალური ზედაპირიდან.

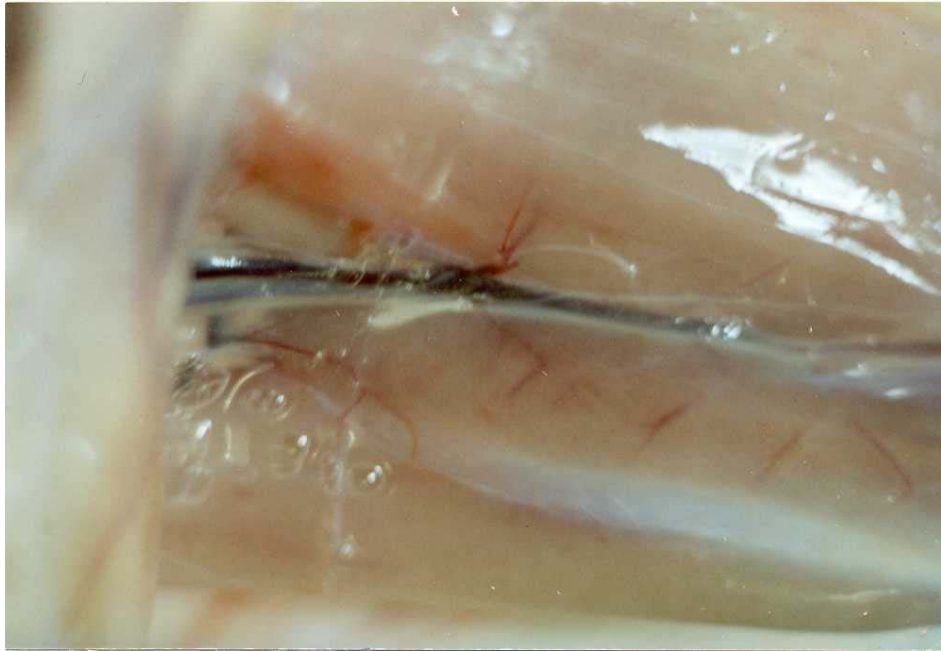
წვივის ყველა პერფორანტულ ვენას გააჩნია სარქველები, რომლთა მეშვეობით სისხლი მიედინება ზედაპირული ვენებიდან ღრმა ვენებში. ისინი როგორც წესი დაკავშირებული არიან არა მაგისტრალურ კანქვეშა ვენებთან, არამედ მათ შენაკადებთან.

წვივის წინა მიდამოს პერფორანტების ჯგუფი აკავშირებს წინა წვივის ვენას, დიდი წვივის წინა ვენასთან. მათი ნაწილი ხვრეტს ღრმა ფასციას *m. extensor digitorum longus* (თითების გრძელი გამშლელი კუნთის) მოდამოში, ხოლო დანარჩენები მიემართებიან წინა კუნთთაშუა ძგიდის გასწვრივ.

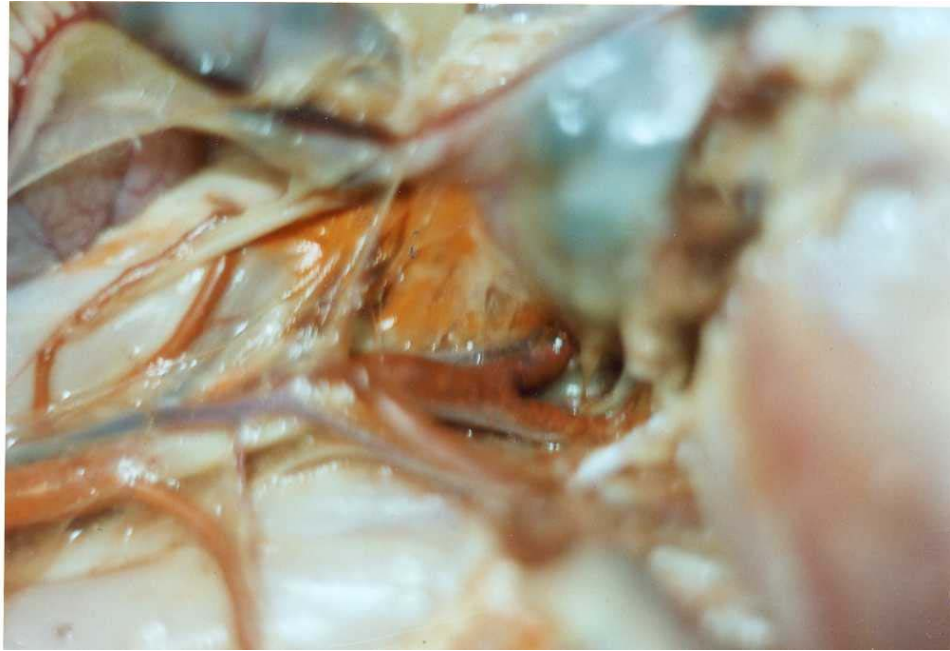
მცირე წვივის პერფორანტული ვენების ჯგუფი მდებარეობს კანჭის ფასციის უკანა კუნთთაშორისი ძგიდის შეერთების ხაზზე.

ბარძაყის ვენები.

ბარძაყის ღრმა ვენა (სურ.10) იღებს ვენურ ტოტებს გარშემომდებარე კუნთებიდან და პერფორანტული ვენებიდან. ველაზე მსხვილ შენაკადს წარმოადგენს დიდი საჩინო ვენა. (სურ.11)



სურ.10 ბოცვერის ბარძაყის ღრმა ვენა



სურ.11 ქვემო ღრუ ვენაში შეყვანილია საღებავი, ტყვიის ოქსიდი სკიპიდარში.

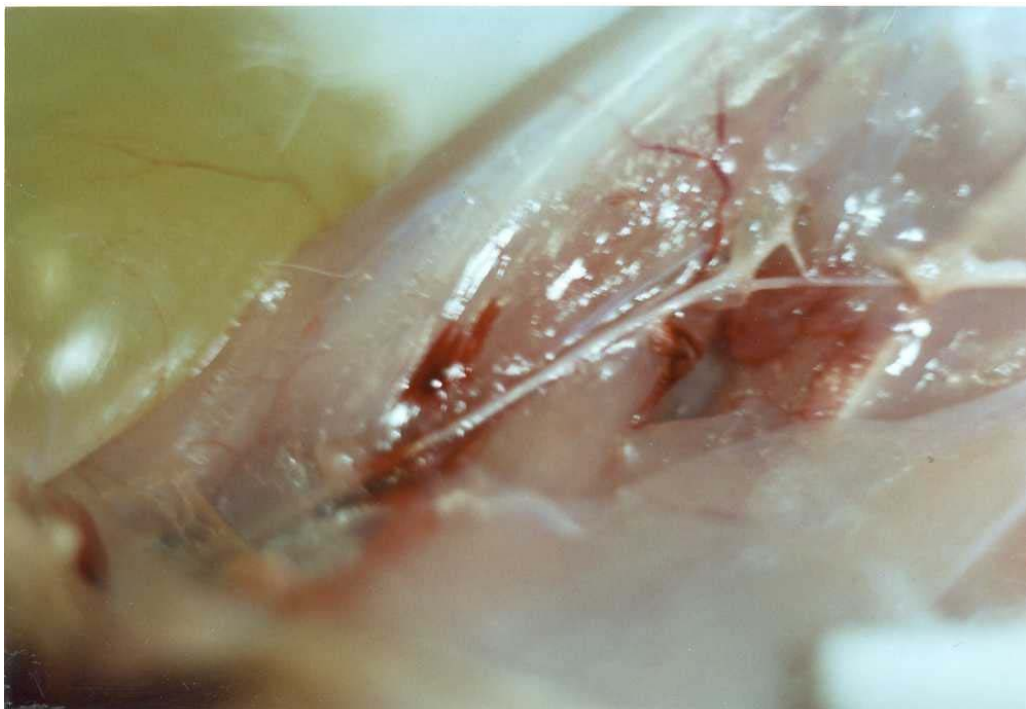
მუხლქვეშა ვენის ზედა ნაწილი მდებარეობს მუხლქვეშა არტერიის ლატერალურ ზედაპირზე და გაივლის რა, m. adductor magnus (დიდ მომზიდველ კუნთს) გარდაიქმნება ბარძაყის ვენად. ეს სისხლძარღვი კვეთს ბარძაყის არტერიას უკნიდან ლატერალურიდან მედიალური მხრისაკენ და მიემართება მომზიდველი არხის და ბარძაყის სამკუთხედის გავლით.

ბარძაყის ვენას ძირითადად აქვს სამი სარქველი. ერთ-ერთი მათგანი მდებარეობს ბარძაყის ღრმა ვენასთან ჩართვის ადგილის დისტალურად, მეორე, საზარდულის იოგიდან ოდნავ ქვემოთ.

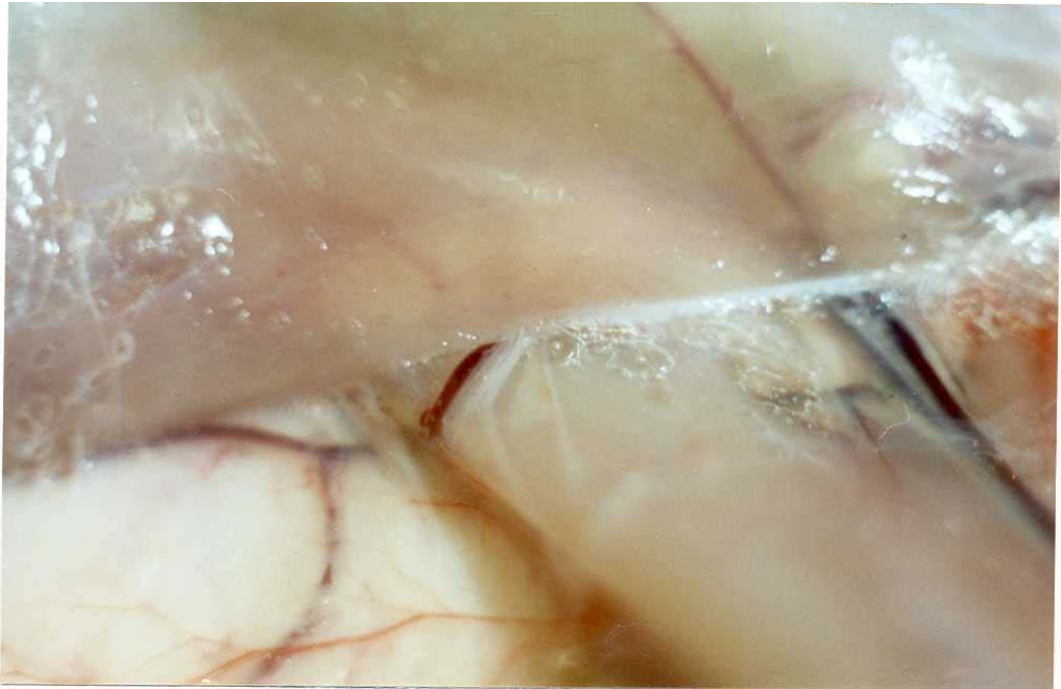
ბარძაყის ზედაპირული ვენები.

დიდი საჩინო ვენა გაივლის ბარძაყის მედიალური როკის უკან და მიემართება ბარძაყის მედიალურ ნაწილში. ის გადაიხრება წინისაკენ და უერთდება ბარძაყის ვენას ბოქვენის ბორცვის ქვევით და ლატერალურად. მისი უკანა მედიალური ტოტი მიემართება ბარძაყის უკანა ზედაპირზე, სადაც ხშირად უკავშირდება მცირე საჩინო ვენას. დიდ კანქვეშა ვენას უკავშირდება ბარძაყის ზედა და შუა მესამედის საზღვარზე ან უფრო ზემოთ.

წინა ლატერალური ტოტი (სურ.12) იწყება წვივის ზედა ნაწილის ლატერალური ზედაპირზე, ზოგჯერ უკავშირდება მცირე საჩინო ვენის ლატერალურ ტოტს ან მცირე წვივის ზედა პერფორანტულ ვენას. ის მიდის ირიბად ზემოთ, მუხლის წინა ლატერალურ ზედაპირზე, შემდეგ მიემართება ბარძაყის წინა ზედაპირზე და ჩაედინება დიდ კანქვეშა ვენაში. დიდ კანქვეშა ვენას ასევე ჩაერთვის სამი შენაკადი. თემოს ზედაპირული შემომხვევი ვენა, (სურ.13) ზედაპირული ეპიგასტრალური და გარეთა სასირცხვო ვენები.



სურ.12 ბარძაყის კანქვეშა ვენის წინა ლატერალური ტოტი.



სურ.13 კანქვეშა ვენის შენაკადები.

საკმაოდ ხშირად გვხვდება ბარძაყზე არსებული პერფორანტული ვენები, უფრო ხშირად აკავშირებენ დიდ კანქვეშა ვენას ბარძაყის ვენასთან, მომზიდველ არხში და ამიტომ უწოდებენ ზედა, შუა და ქვედა გუნტერის პერფორანტულ ვენებს. ბარძაყის ყველა პერფორანტულ ვენას აქვს სარქველები, რომელთა საშუალებითაც სისხლი მოძრაობს ზედაპირული ვენებიდან ღრმა ვენებისაკენ.

ჩვენს მიერ დასახული მიზნისა და ამოცანებიდან გამომდინარე, ჩატარებულ ანატომიურ კვლევებში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ვანიჭებდით მიკროარქიტექტონიკას, უფრო ზუსტად კი, ვენის კედლის აგებულებას.

როგორც გვაჩვენა ჩვენს მიერ ჩატარებულმა მორფოლოგიურმა კვლევებმა, ვენის კედელი, ისევე როგორც არტერიის კედელი, შედგება სამი შრისაგან: შიგნითა შუა და გარეთა შრისაგან. მაგრამ ჰისტოლოგიური შენება ამ შრეების, სხვადასხვა ვენებში ძალიან განსხვავებულია, რაც დამოკიდებულია მათ განსხვავებულ ფუნქციონირებაზე და სისხლის მიმოქცევის ადგილობრივ პირობებზე. (ვენის ლოკალიზაციის შესაბამისად.) ერთნაირი დიამეტრის ვენების უმეტესობას, თანამოსახელე არტერიებთან შედარებით აქვთ უფრო თხელი კედელი და ფართე სანათური.

ჰემოდინამიკური პირობების შესაბამისად დაბალი სისხლის წვევისა და სისხლის დინების უმნიშვნელო სისწრაფის გამო, ვენის კედელში შესაბამისად სუსტადაა განვითარებული ელასტიური ელემენტები და შუა შრეშიც ნაკლებია კუნთოვანი ქსოვილის რაოდენობა. ეს მაჩვენებლები განაპირობებენ ვენის კონფიგურაციის შესაძლო ცვლილებებს. სისხლით სუსტი შევსებისას ვენის კედელი ხდება მოდუნებული, ხოლო სისხლის განდინების შეფერხებისას ადვილად ვითარდება კედლის გაჭიმვა და ვენების გაგანიერება.

როგორც მღრნელებში ასევე ადამიანებში ვენის კედელში კუნთოვანი ელემენტების განვითარების ხარისხის მიხედვით, არჩევენ კუნთოვანი და არა კუნთოვანი ტიპის ვენებს.

არაკუნთოვანი ტიპის ვენები.

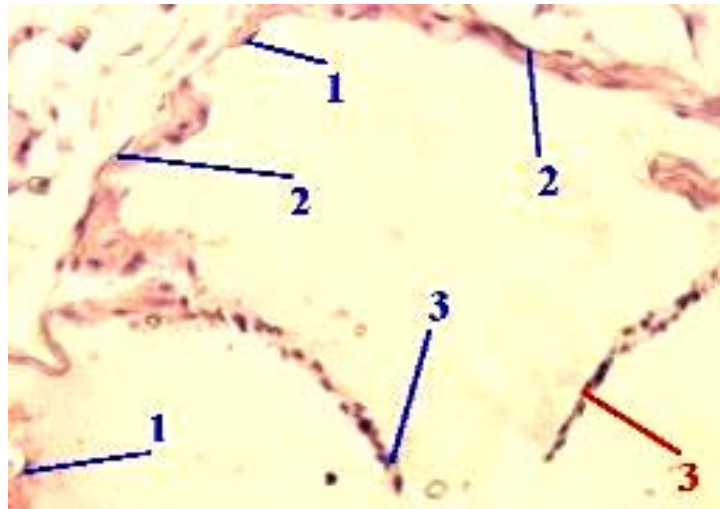
ასეთი ტიპის ვენებს განეკუთვნებიან, ძვლების ვენები, ღვიძლის ცენტრალური ვენები, (სურ.14) და ელენთის ტრაბეკულური ვენები. ამ ვენების კედელი შედგება მხოლოდ ენდოთელური უჯრედების შრისაგან, რომელიც განლაგებულია ბაზალურ მემბრანაზე და გარედან აკრავს ბოჭკოვანი შემაერთებელი ქსოვილის თხელი შრე. ამ უკანასკნელის მეშვეობით კედელი მჭიდროდ არის შეზრდილი გარშემომდებარე ქსოვილებთან, რის გამოც ამ ვენებში სისხლის მოძრაობა არის პასიური და არ იფუჭებიან. ტვინის გარსებისა და თვალის ბადურის უკუნთო ვენების სისხლით ავსებისას, მათ აქვთ უნარი ადვილად გაიჭიბონ, მაგრამ ამავე დროს სისხლი თავისი სიმძიმის ძალის ზემოქმედებით ადვილად განიდევნება უფრო მსხვილ ღეროში.

კუნთოვანი ტიპის ვენები.

ამ ვენების კედელი მსგავსად არტერიების კედლისა შედგება სამი შრისაგან, მაგრამ საზრვარი ამათ შორის ნაკლებადაა გამოხატული. კუნთოვანი შრის სისქე სხვადასხვა ლოკალიზაციის ვენებში განსხვავებულია, რაც დამოკიდებულია იმაზე, ვენებში სისხლი მოძრაობს სიმძიმის ძალის ზემოქმედებით თუ მის საწინააღმდეგოდ.

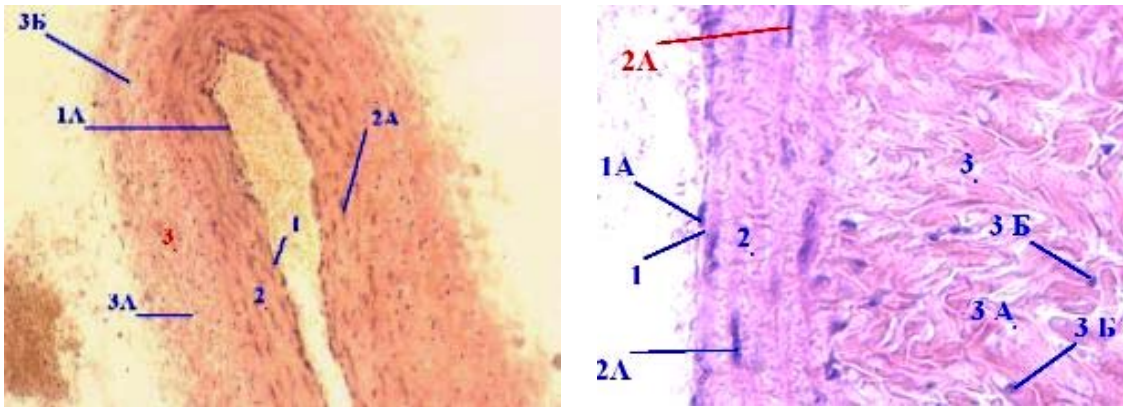
აქედან გამომდინარე კუნთოვანი ტიპის ვენები იყოფა სამ ჯგუფად, კუნთოვანი ელემენტების სუსტი, საშუალო და ძლიერი განვითარებით. პირველ ტიპს (სუსტად განვითარებულს) მიეკუთვნება ტანის ზედა ნაწილში ჰორიზონტალურად განლაგებული ვენები და საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ვენები. ასეთი ვენების კედელი თხელია, მათ შუა გარსში არებული გლუვი კუნთოვანი ქსოვილი, არ წარმოქმნის მთლიან შრეს, განლაგებულია

კონებად. რომელთა შორისაც არსებობს ფენებად განლაგებული ფაშარი შემაერთებელი ქსოვილი.



სურ.14 პრეპარატი – ვენა, სუსტად განვითარებული კუნთოვანი ელემენტებით. ენდოთელური უჯრედები (1), გლუვი მიოციტები (2), ვენის სარქველები (3), შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით.
გადიდება x 60

ისეთი ტიპის ვენებს რომლებსაც კუნთოვანი ელემენტები ძლიერადა აქვთ განვითარებული, მიეკუთვნება ცხოველების კიდურების მსხვილი ვენები. (სურ.15) რომლებშიც სისხლი მიედინება ზემოთ, სიმძიმის ძალის საწინააღმდეგოდ. (ბარძაყის, მხრის ვენები და სხვა). მათთვის დამახასიათებელია ინტიმის, ენდოთელური შრის ქვეშ სიგრძივად განლაგებული მომცრო ზომის გლუვკუნთოვანი ქსოვილის უჯრედთა კონების არსებობა. მათე ქსოვილით შექმნილი, მაგრამ კარგად განვითარებული კონები, განლაგებულია გარეთა გარსშიც.



სურ.15 პრეპარატი – ბოცვერის ბარძაყის ვენა (განივი განაკვეთი)
 ა) (გადიდება x 60) ბ) (გადიდება x 90)

T.intima (1) –წარმოდგენილია ენდოთელიუმით (1A) და სუბენდოთელური შრის ძალიან თხელი ფენით; T. media (2) – მოიცავს ცირკულარულად განლაგებული მიოციტების რამოდენიმე ფენას (2A); T.externa (3) – წინა გარსებთან შედარებით 2-3-ჯერ უფრო სქელია. მოიცავს შემდეგ კომპონენტებს–ფაშარ ბოჭკოვან შემაერთებელ ქსოვილს (3A) და სიგრძივად განლაგებულ გლუვ მიოციტებს (3B). შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით.

გარეთა და შუა გარსების გლუვკუნთოვანი ქსოვილის შეკუმშვა იწვევს ვენის კედლის განივი ნაოჭის წარმოქმნას, რაც ხელს უშლის სისხლის უკუ დინებას. შუა გარსი შეიცავს ცირკულარულად განლაგებულ გლუვკუნთოვან კონებს, რომელთა შეკუმშვაც ხელს უწყობს სისხლის დინებას გულისაკენ. ქვედა კიდურების ვენები შეიცავს სარქველებს, რომელებიც ყალიბდება ენდოთელური და სუბენდოთელური შრეებით და წარმოდგენილია თხელი ნაოჭებით.

ვენის კედელში კუნთოვანი ელემენტების შემცველობა დამოკიდებულია არა იმდენად სისხლძარღვის სანათურზე (როგორც

არტერიების შემთხვევაში), რამდენადაც ვენის ლოკალიზაციაზე. აქვე საჭიროა აღინიშნოს რომ ვენების მკვებავი არტერიები განლაგებულია სისხლძარღვის კედლის ყველა შრეში (და არა მხოლოდ გარათა შრეში როგორც არტერიებში), ხოლო კაპილარები იხსნებიან უშუალოდ ვენის სანათურში.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ბოცვერის უკანა კიდურების ვენური სისტემა მსგავსია ადამიანის ქვედა კიდურების ვენური სისტემისა და შესაძლებლობას გვაძლევს გამოვიყენოთ სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიების მოდელირებისათვის.

III.2. „ასექტიური,, და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების შედეგები

III.2.1 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების შედეგები

როგორც გვაჩვენებს ჩატარებულმა კვლევებმა, ადგილობრივი ანთებითი რეაქცია დაზიანების ადგილას განპირობებული იყო როგორც ქსოვილთა დესტრუქციის პოსტტრავმული ხარისხით, ასევე მიკრობული ფლორის აქტივობით. ეს უკანასკნელი არსებითად მოქმედებდა როგორც ადგილობრივი ანთების ხარისხზე ასევე ორგანიზმის ზოგად რეაქციაზე.

ვენის კედლის დაზიანების და ქრილობის ბაქტერიული დაბინძურების პირველივე დღეს მკვეთრად იყო გამოხატული ჩირქოვან ანთებითი პროცესი, ქრილობას ჰქონდა მოსერო-

ჭუჭყისფერი შეხედულება, კიდეები იყო შემოსაზღვრული და შეშუპებული.

ამ ჯგუფის ყველა ცხოველს განუვითარდა ანგიოგენური სეფსისი, რომელიც გამოვლინდა კლინიკური სიმპრომებით და გამოხატული იყო გენერალიზებული ანთებითი რეაქციით, ბაქტერიემიითა და ბარძაყის ვენის ინფიცირებული სეპტიური კერის ფორმირებით. საცდელ ცხოველებში კლინიკურად ვლინდებოდა ფიზიკური აქტივობის დაქვეითებით, წონის დაკარგვით, უმადობით და სასიცოცხლო ფუნქციების თანდათანობით დაქვეითებით. (ტაქიკარდია, სუნთქვის გახშირება, პოლიორგანული ნაკლოვანება).

გენერალიზებული იმუნოანთებითი რეაქცია გამოიხატებოდა სხეულის ტემპერატურის მომატებით, სისხლის საერთო ანალიზის პროგრესირებადი ცვლილებებით, გამოხატული იყო ლეიკოციტოზი, ლეიკოციტარული ფორმულის მარცხნივ გადახრა, ნეიტროფილია, ედს-ის მომატება, ეთროციტებისა და ჰემოგლობინის მაჩვენებლების დაქვეითება.

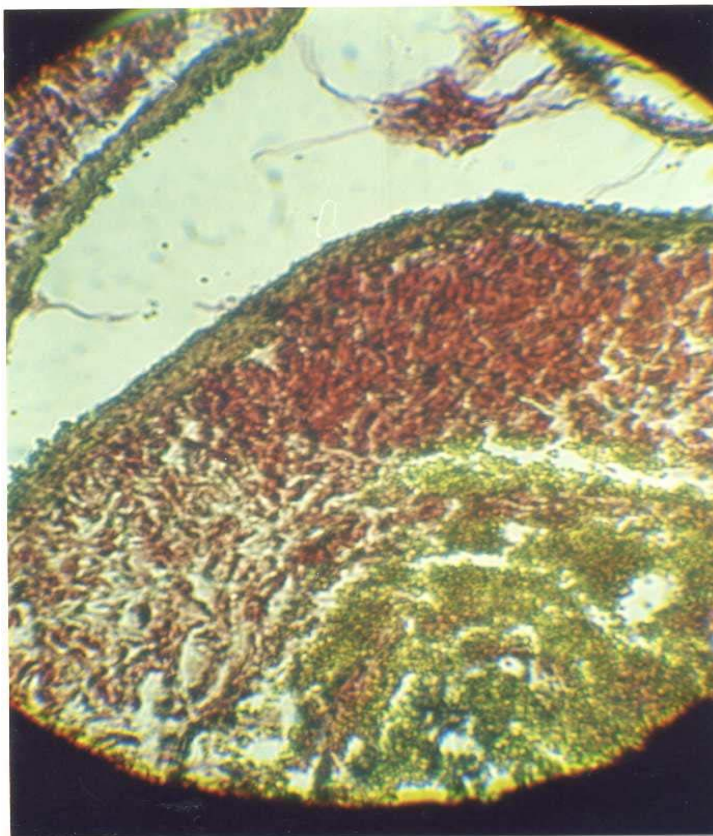
ბაქტერიემია დადასტურებული იყო ყველა შემთხვევაში ბარძაყის ვენის ინფიცირებულ უბანში სეფსისის გამომწვევის არსებობით და ეპიდერმალური სტაფილკოკის გამოყოფით, რომელიც გამოვლენილი იქნა ბარძაყის სისხლძარღვებიდან, აორტიდან და ღრუ ვენიდან აღებულ სისხლში.

ამ ჯგუფის 10 ცხოველიდან, მოდელირების შექმნიდან მე-6-10 დღეს დაიღუპა 5 (50%). ლეტალობის ძირითადი მიზეზი იყო პროგრესირებადი პოლიორგანული ნაკლოვანება, რომელიც გამიწვეული იყო „ანგიოგენური სეფსისით“.

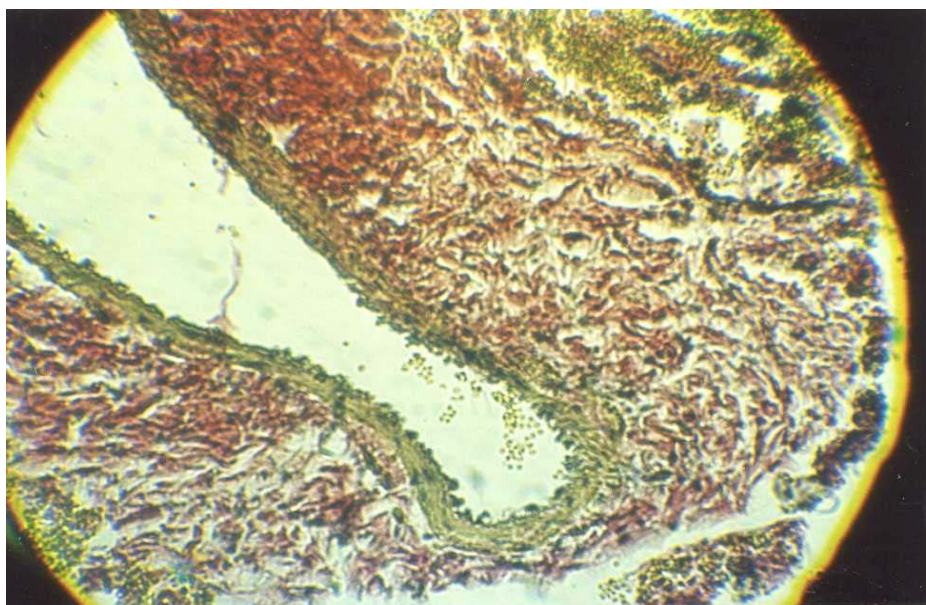
დარჩენილი სამი ცხოველი იმყოფებოდა დაკვირვების ქვეშ და ცდიდან გამოგყავდა მოდელის შექმნიდან სხვადასხვა ვადებში. დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 30 დღეს.

ცნება „ანგიოგენური სეფსისი“ შემოღებული იქნა ორი ათეული წლის წინათ (М. И. Литкин, Н.Н. Шахвердиев 1983).

მორფოლოგიური კვლევების დინამიკამ გვაჩვენა, რომ მე-2-3 დღეს ინფიცირებულ უბანში ვლინდებოდა სისხლძარღვის კედლის შემადგენელი შრეების შემუშება. შუა და ადვენტიციურ შრეში გამოხატული იყო უჯრედული ინფილტრაცია პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებით, ლიმფოციტებითა და პლაზმური უჯრედებით.(სურ.16,17)



სურ.16 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-3 დღე. ლეიკოციტებით ინფილტრირებული პარავაზალური ქსოვილი. შეღებილია ვან-გიზონით. გადიდება x 90



სურ.17 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-3 დღე. ბარძაყის ვენის პარავაზალური ქსოვილი და ვენის კედელი ინფილტრირებული ლეიკოციტებით. შეღებილია ვან-გიზონით. გადიდება x 90

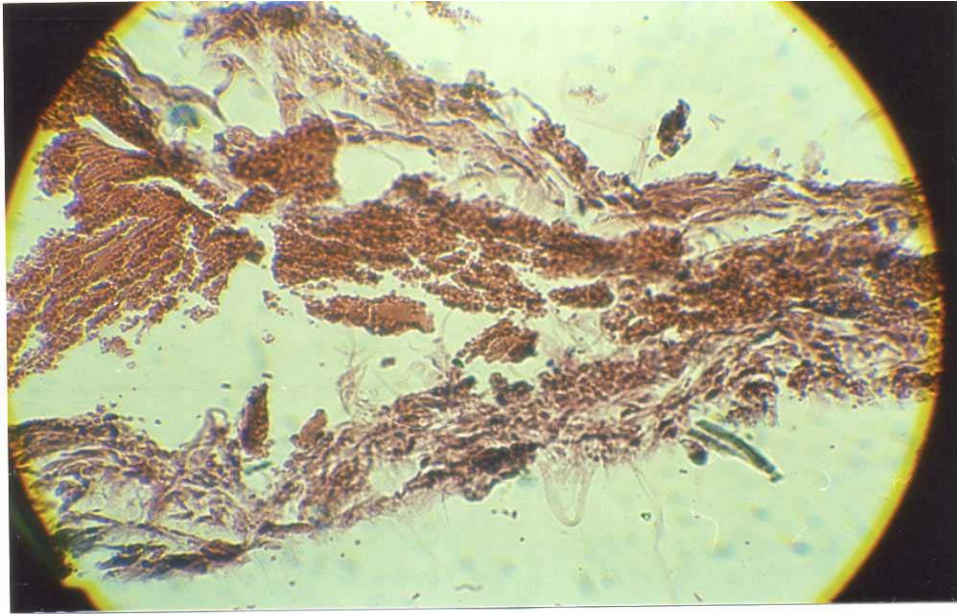
მე-5-6 დღეს ჩამოყალიბებულ ინფექციის კერაში აღინიშნებოდა ინტიმის შემდგომი დესქვამაცია. გარკვეულ უბნებში შეინიშნებოდა ენდოთელიუმის შრის არ არსებობა, გაშიშვლებული ბაზალური

მემბრანით, რომელიც იყო შეშუპებული, შევსებული სისხლის ცილებითა და უჯრედული დეტრიტის ელემენტებით.

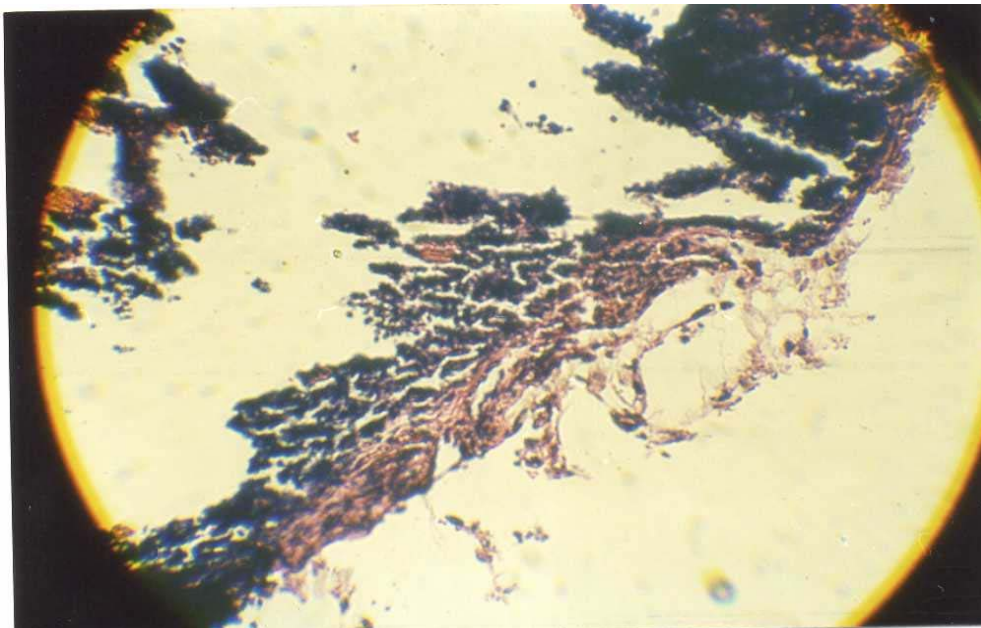
დაზიანებული ენდოთელიუმის უბანში, გაშიშვლებულ ბაზალურ მემბრანაზე აღინიშნებოდა თრომბოზული და ფიბრინული ნადებები. რომლებშიც აღინიშნებოდა მიკროორგანიზმების კოლონიები. შერეული ტიპის თრომბები იყო ფაშარი, გამოხატული ერითროციტების ჰემოლიზით. ვენის კედელში (შუა და ადვენტიციურ შრეში) აღინიშნებოდა უჯრედული ინფილტრაციის რეაქცია პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტების, პლაზმური უჯრედების, ერთეული მონონუკლეარებისა და მაკროფაგების დაგროვებით.

რაც შეეხება ბარძაყის ვენის კედელს, ამავე ვადებში ჩამოყალიბებული კერის ზონაში აღინიშნებოდა ეროზია, რომელიც დადიოდა შუა შრემდე. მისი მხრიდან განვითარებული იყო უჯრედული ანთებითი რეაქცია, რომელიც დაფარული იყო ფიბრინითა და თრომბული მასებით, მასში არსებული მიკრობული კოლონიებით. ამ უბანში აღინიშნება ბაზალური მემბრანის რღვევა, (სურ.18,19,20) ეროზიის კიდეებზე აღინიშნებოდა ადგილები ფიბრინისა და თრომბული მასების ნადებებით. აშრევებული ენდოთელიუმით და მიკროორგანიზმების კოლონიებით.

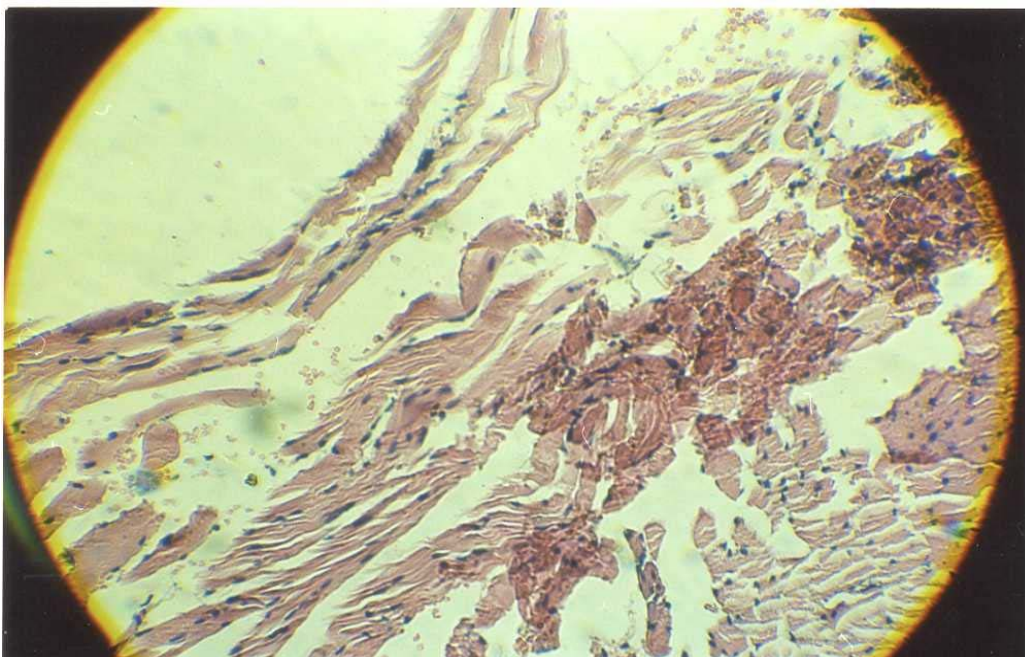
ადვენტიციაში შენარჩუნებული იყო შეშუპება, უჯრედული დისტროფია სისხლნაკლებობის უბნები და უჯრედული ინფილტრაციის ადგილებში შემაერთებული ქსოვილის ფორმირება.



სურ.18 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-8 დღე.
დარღვეული ვენის კედელი. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით.
გადიდება x 60



სურ.19 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-9 დღე.
ვენის კედლის ნეკროზი. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით.
გადიდება x 60



სურ.20 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-10 დღე. ვენის კედელი არის დარღვეული და განლუული. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 60

მოდელირებიდან მე-12-14 დღეს დაზიანების უბანში აღინიშნებოდა ინტიმის დეფექტის წარმოქმნის გამოვლინება, რომელიც შემოსაზღვრული იყო ანთებითი უჯრედული ინფილტრატით და მოიცავდა შუა და ადვენტიციურ გარსებს. ინფილტრატი წარმოქმნილი იყო ლეიკოციტებით, მაკროფაგებით და ჰისტოციტებით. ინფილტრატის გარკვეულ უბნებში გვხვდებოდა ფიბრობლასტები, როგორც შემაერთებელი ქსოვილის ფორმირების დამადასტურებელი. ზედაპირზე აღინიშნებოდა ფიბრინული ნადები, თრომბული მასები და ბაქტერიების კოლონიები. სისხლძარღვის სანათური მხრიდან გამოხატული იყო გამომავალი ბაზალური მემბრანა.

მე-14 დღისათვის ბარძაყის ვენის კედელში აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის დესტრუქციის უბნები. უჯრედულ ანთებით ინფილტრატში ხშირად გვხვდებოდა ჰისტოციტები და ფიბრობლასტები. აღინიშნებოდა გრანულაციური ზედაპირის გამოვლინება და ფიბრინის ნადებით დაფარვა ასევე დაფარული იყო თრომბული მასებითა და მიკროორგანიზმების კოლონიებით. ანთებითი უჯრედული ინფილტრატი ვრცელდებოდა ადვენტიციურ შრეზეც.

მე-16-20 დღისათვის ფორმირებული კერის უბანში ვლინდებოდა ენდოთელიუმის დეფექტები. რომელზეც იყო ფიქსირებული ფიბრინული ნადებები და თრომბები ორგანიზაციის ტენდენციით. ცალკეულ ადგილებზე აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის რეგენერაციის უბნები. წარმონაქმნის ფსკერი იყო წარმოდგენილი უჯრედული ანთებითი ინფილტრატით, რომელიც დაფარული იყო ფიბრინითა და თრომბული ნადებით. ინფილტრატი ვრცელდებოდა შუა შრის მთლიან სისქეში და მოიცავდა ადვენტიციასაც. უჯრედული ინფილტრატის ცალკეულ ადგილებში აღინიშნებოდა ფიბრობლასტების დაგროვება ახალგაზრდა შემაერთებული ქსოვილის წარმოქმნით.

ინფიცირებული თრომბოფლებიტის დროს თრომბის რეკანალიზაცია პრაქტიკულად არ აღინიშნებოდა. ორგანიზაციული ქსოვილის ყველა ელემენტი გამოდიოდა ინტიმიდან. თრომბოზულ მასებში თავიდან იჭრებოდა ფიბრობლასტები და ჰისტოციტები, ხოლო შემდეგ თრომბის მთლიანი მასის ჩანაცვლება ხდებოდა მეტნაკლებად მტკიცე ფიბროზულუჯრედული ქსოვილით.

მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებულ ქსოვილად, რომელიც თავიდან იყო ახლადწარმოქმნილი, ხოლო შემდეგ ხდებოდა მისი გაუხეშება. თვითონ ვენა გადაიქცეოდა დახშულ ფიბროზულ ჭიმად. უხეში დესტრუქციული ცვლილებები მთავრდებოდა ბოჭკოვანი ქსოვილის განვითარებით.

III.2.2 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების შედეგები

როგორც გვაჩვენეს ჩატარებულმა კვლევის შედეგებმა ამ ჯგუფის 10 ცხოველიდან არ დაღუპულა არც ერთი.

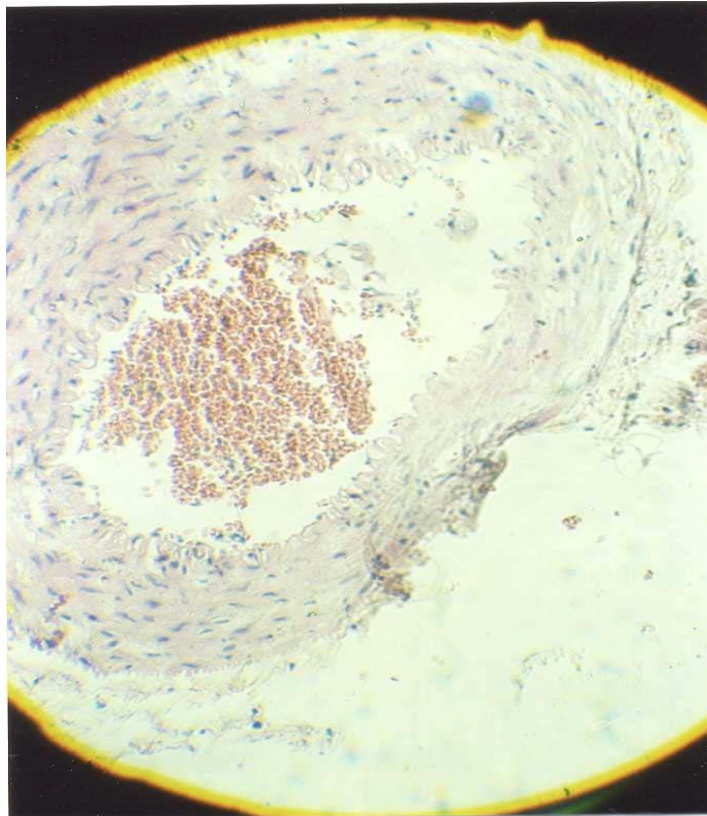
პირველი რეაქტიული ცვლილებები ენდოთელიუმში აღინიშნებოდა ვენის კედელზე გარედან ნატრი ქლორის კრისტალის ზემოქმედებიდან 20 წუთის შემდეგ. (სურ.21,22,23



სურ. 21 ბარძაყის ვენა ნატრი ქლორის კრისტალის 15 წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ



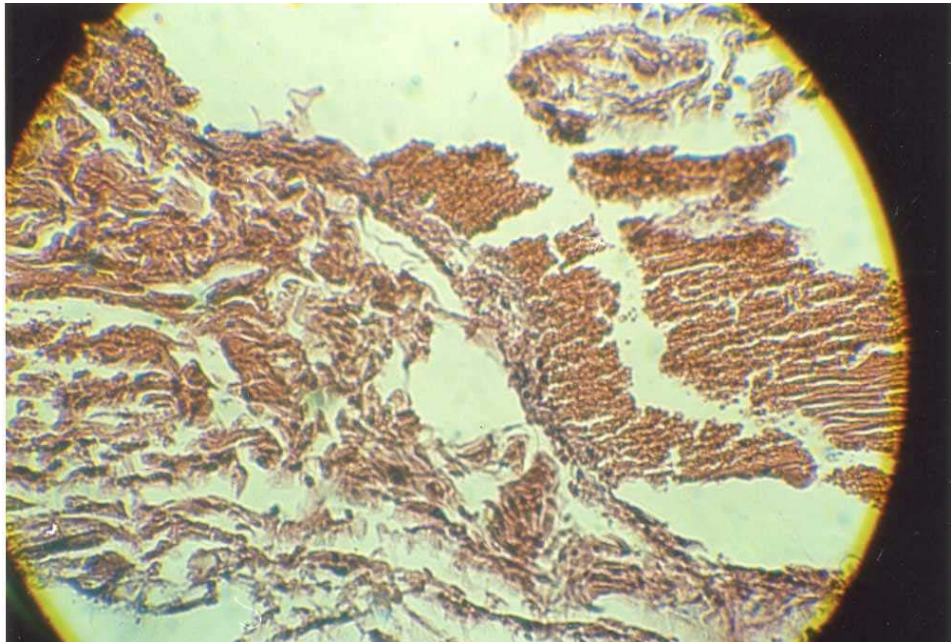
სურ. 22 ბოცვერის ვენური სისტემის კონტრასტული რენტგენოგრაფია მოდელირებიდან ერთი დღის შემდეგ



სურ. 23 ასეპტიური თრომბოფლებიტის მოდელი. ვენის კედლის დეფორმაცია ნატრი ქლორის კრისტალის 15 წუთიანი ზემოქმედების შემდეგ. გადიდება x 60

ამ უჯრედთა ციტოპლაზმა იღებებოდა ძალიან სუსტად. რეპარაციული რეგენერაციის მკვეთრი ნიშნები გამოხატული იყო დაზიანებიდან 24-36 საათში და გამოვლენილი იყო პროლიფერაციითა და ენდოთელიუმის შრის ზრდით. ენდოთელიუმის პროლიფერაციული ცვილებები გამოვლენილი იყო მე-3-4 დღისათვის. მზარდი ენდოთელიუმის მრავალი უჯრედი იყო გაჭიმული და ორიენტირებული ინტიმის დაზიანებულ უბნისაკენ. მათ შორის აღინიშნებოდა ბევრი ჰიპერტროფირებული ელემენტი გადიდებული ბირთვებითა და ბირთვაკებით.

მოდელირებიდან მე-2-3 დღისათვის მკვეთრად იყო გამოხატული თრომბის ორგანიზაციის ნიშნები. ენდოთელიუმის დაზიანების ადგილზე წარმოიქმნებოდა კედლის ამყალი თრომბები,(სურ.24)



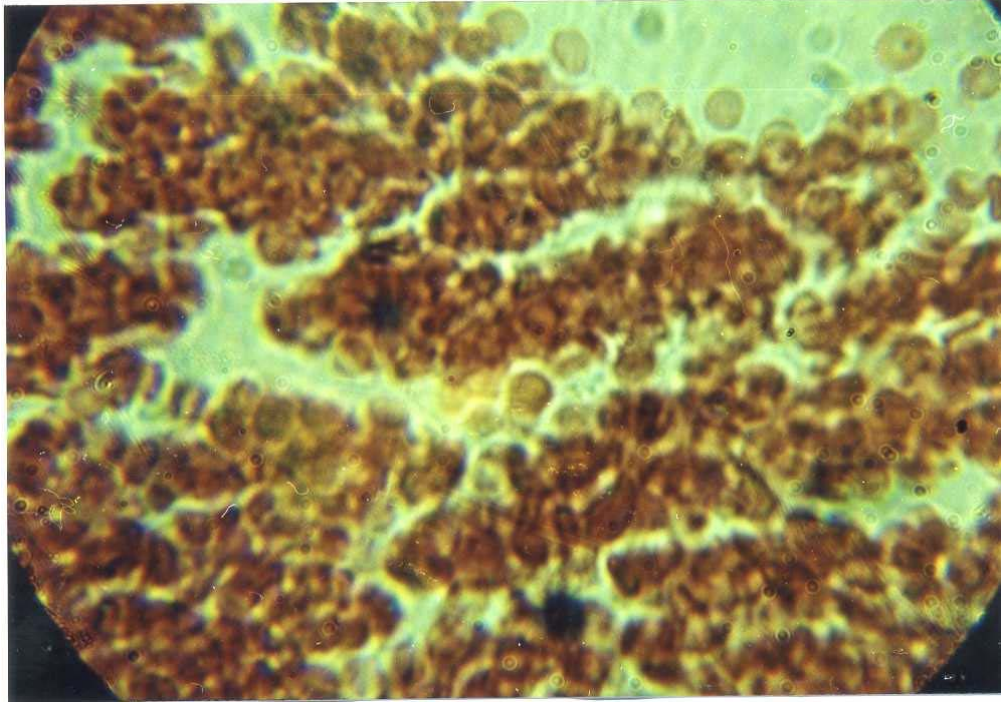
სურ.24 ასეპტიური თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-3 დღე. ენდოთელიუმის დაზიანების ადგილზე ჩამოყალიბებული კედლის ამყალი თრომბი. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით გადიდება x 60 მათი ზომები სხვადასხვა პერიოდში იყო ერთმანეთისაგან განსხვავებული და დამოკიდებული იყო სისხლძარღვის კედლის დაზიანების ფართობსა და სიღრმეზე. (სურ.25,26) წარმოქმნილი თრომბები მჭიდროდ იყო შეზრდილი ვენის კედელთან, ხოლო ზოგიერთ უბნებზე აღინიშნებოდა თრომბსა და ვენის კედელს შორის ჩამოყალიბებული ნაპრალები. ნაპრალებისაკენ მიქცეული თრომბის ზედაპირი დაფარული იყო შემაერთებელქსოვილოვანი აპკით, ხოლო იმ უბნებზე სადაც გამოხატული იყო თრომბის შეზრდა კედელთან,

აღინიშნებოდა მისი გადაფარვა პროლიფერირებული ენდოთელიუმის უჯრედების თხელი ფენით.

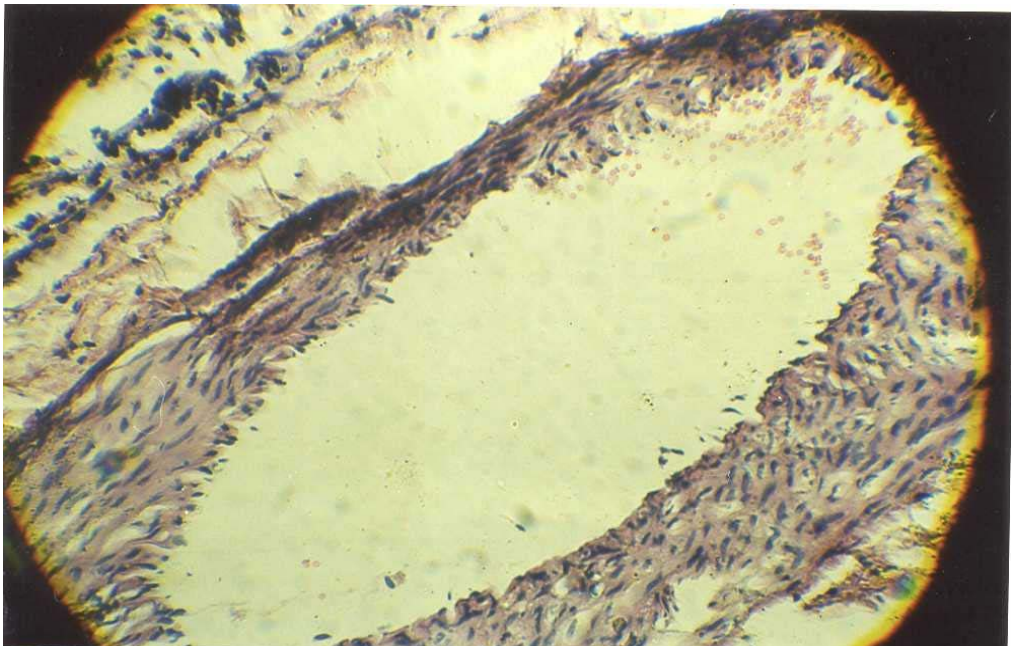
მე-6-8-ე დღისათვის თრომბის ორგანიზაციის პროცესი უახლოვდებოდა დასასრულს. ორგანიზებული თრომბული მასები და ვენის კედლის დანაწიბურებული ქსოვილი იყო ძლიერად ვასკულარიზებული. ინტიმის დაზიანებული ზედაპირი რომელიც იფარებოდა ენდოთელიუმით ჩაიზრდებოდა თრომბში და აქედან გამომდინარე იწვევდა სანათურიდან მის იზოლირებას. (სურ.27,28) მცირე ზომის თრომბების ენდოთელიუმით გადაფარვა ხდებოდა მე-4-7-ე დღეს, ხოლო შედარებით დიდი ზომის თრომბების ენდოთელიზაცია სრულდებოდა მე-10-14-ე დღისათვის.



სურ.25 ბარძაყის ვენის თრომბი



სურ.26 ასეპტიური თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-3 დღე.
თრომბში სისხლის ფორმიანი ელემენტები. შეღებილია
ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 90

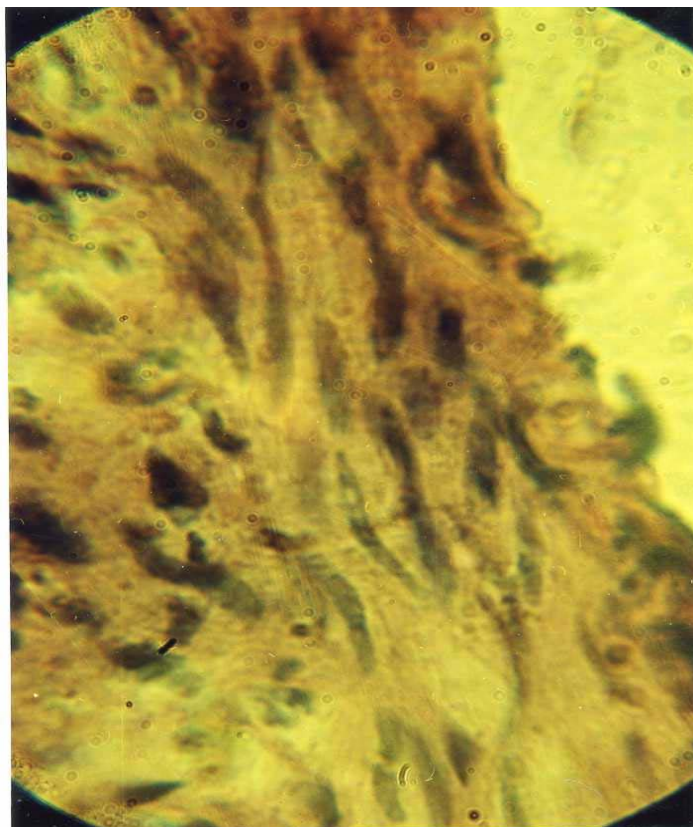


სურ. 27 ასეპტიური თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-6 დღე. დაზიანებული ვენის კედელში შემაერთებული ქსოვილის ჩანაცვლება, გარკვეულ უბნებში შემორჩენილია კუნთოვანი ბოჭკოები. შლებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება X 60

მე-16-18 დღისათვის თრომბის მასაში ხდებოდა ქსელურად განლაგებული ფართო კაპილარების გამოჩენა, რომელიც შეიცავდა ერითროციტებსა და ლეიკოციტებს. ზოგჯერ აღინიშნებოდა ასევე მცირე არტერიოლების არსებობაც.

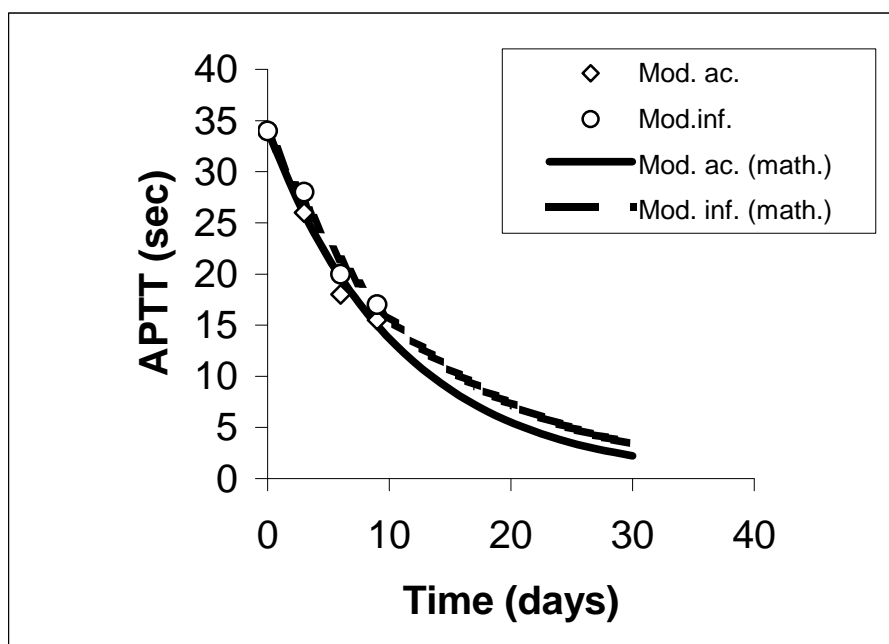
თრომბი მთელი თავისი მასით იძირებოდა კაპილარულ ქსელში, რაც საშუალებას აძლევდა სისხლს გადინებულიყო დახშულ სისხლძარღვში. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ სისხლის რაოდენობა რომელიც გაედინებოდა თრომბში არსებულ კაპილარულ ქსელში, იყო ძალიან მცირე.

როგორც გვაჩვენა ჩატარებულმა კვლევებმა ყველა შემთხვევაში თრომბის რეკანალიზაციის პირობებში აღინიშნებოდა ვენის სარქვლოვანი აპარატის დაზიანება.



სურ. 28 ასეპტიური თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-8 დღე. ენდოთელიუმის რეპარაციული რეგენერაციის თანმხლები, მრავლობითი შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლება. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 90

აღნიშნულიდან გამომდინარე შექმნილი იყო „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელი. ამ ორივე შემთხვევის თრომბოპლასტინის პარციალური დროის **APTT** გამოკვლევის შედეგი მითითებულია გრაფიკულ გამოსახულებაზე. (სურ.1)



სურ. 1. „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების დროს თრომბოპლასტინის **APTT** ნაწილობრივი პარციალური დროის განმსაზღვრელი გრაფიკი.

გრაფიკზე კვადრატებით წარმოდგენილია თრომბოპლასტინის **APTT** ნაწილობრივი პარციალური დროის ექსპერიმენტული მნიშვნელობა „ასეპტიური“ მოდელის შემთხვევაში, ხოლო წრებით გამოხატულია ინფიცირებული მოდელის შემთხვევა. მიღებული

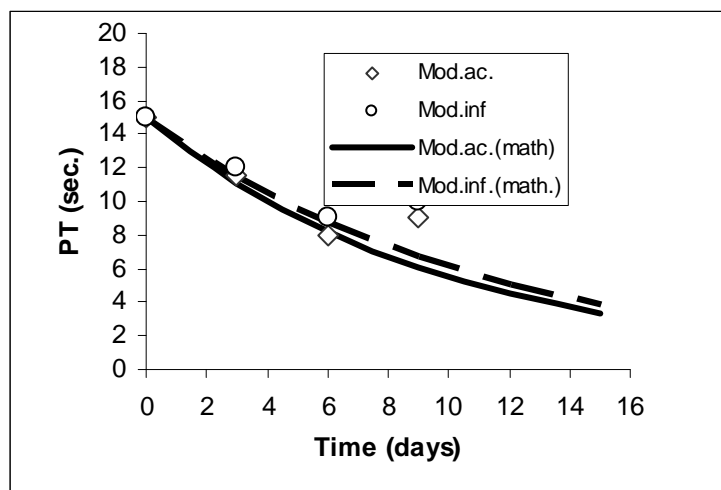
ექსპერიმენტული მონაცემები შეიძლება იყოს აპროქსიმირებული ფორმულით.

$$[APTT] (t) = [APTT] (0) \exp (-t/T_{mod}), \quad (1)$$

სადაც $[APTT] (t)$ – არის ნაწილობრივი პარციალური თრომბოპლასტინის დრო, დროის მომენტში t , $[APTT] (0)$ – ნაწილობრივი პარციალური თრომბოპლასტინის დრო ნორმაში, ხოლო T_{mod} – თრომბის წარმოქმნის პროცესის მახასიათებლის დროის პარამეტრია. რაც მეტია T_{mod} , მით ნელა მიდის პროცესი. წყვეტილი და უწყვეტი ხაზები წარმოადგენენ ზემოთ მოცემული ფორმულის განსაზღვრულ მონაცემებს „ასეპტიური“ და ინფიცირებული მოდელირების დროს. ორივე მრუდი იყო ექსტრაპოლირებული 30-ე დღემდე, რაც ნიშნავს, რომ ცხოველებზე დაკვირვების მთლიანი პერიოდი, მოიცავდა როგორც მოდელირების ასევე მკურნალობის პროცესებს.

„ასეპტიური“ მოდელირებისას დროის პარამეტრი $T_{mod} = 11$ დღე, ხოლო ინფიცირებული მოდელირებისას კი $T_{mod} = 13$ დღე.

მიღებული მონაცემებიდან შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ თრომბის წარმოქმნის პროცესი „ასეპტიური“ მოდელირებისას მიდინარეობს უფრო სწრაფად ვიდრე ინფიცირებული მოდელირების დროს. (სურ.2)

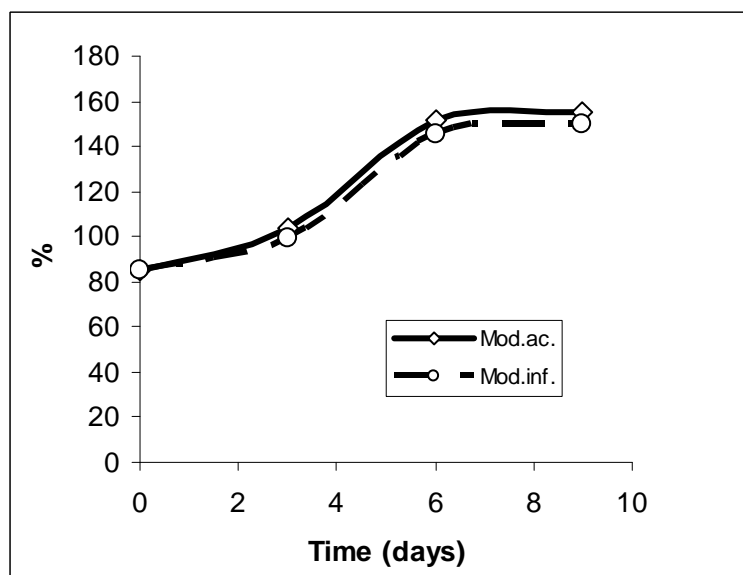


სურ. 2. პროთრომბინის დროის **PT** დამოკიდებულება მოდელირების დროზე

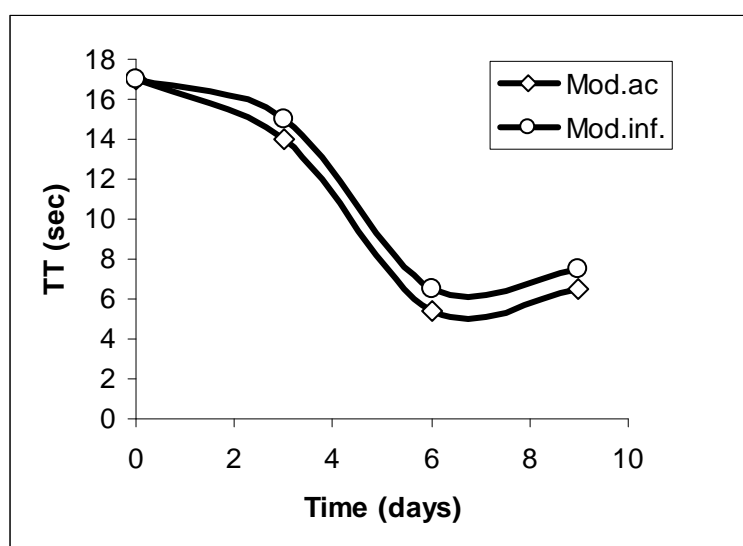
გრაფიკზე მოცემული კვადრატები შეესაბამება „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების ექსპერიმენტულ მონაცემებს, ხოლო წრეებით წარმოდგენილია ინფიცირებული მოდელირების მონაცემები. პროთრომბინის დროის ვარდნის დინამიკის დამოკიდებულება მოდელირების დაწყებიდან მე-6 დღემდე ასახულია ფორმულაში.

$$[PT] (t) = [PT] (0) \exp (-t/T_{mod}), \quad (2)$$

სადაც $[PT] (t)$ – არის დროის მოცემულ მომენტში პროთრომბინის დრო t , $[PT] (0)$ – პროთრომბინის დრო ნორმაში, ხოლო T_{mod} – პროცესის მახასიათებელი დროებითი პარამეტრი. „ასეპტიური“ მოდელირების შემთხვევაში $T_{mod} = 10$ დღე, ხოლო ინფიცირებული მოდელის დროს კი $T_{mod} = 11$ დღე, ისევე როგორც ნაწილობრივი პარციალური თრომბოპლასტინის დროის განსაზღვრისას, „ასეპტიური“ მოდელირების შემთხვევაში პროცესი მიმდინარეობს უფრო სწრაფად ვიდრე ინფიცირებული მოდელირების დროს. ყურადღება უნდა გავამახვილოთ იმ ფაქტზე, რომ მე-6 დღის შემდეგ აღინიშნება თრომბოპლასტინის დროის მომატება და განსაზღვრული ნორმიდან გადახრა. ის შეიძლება აიხსნას იმით, რომ მე-6 დღისთვის თრომბის წარმოქმნის საწინააღმდეგო პროცესში აქტიურად ერთვება ორგანიზმის დაცვითი მექანიზმები. (სურ. 3) (სურ. 4)



სურ.3. პროთრომბინის ინდექსის PI დამოკიდებულება მოდელირების დროზე



სურ.4 თრომბინის დროის TT დამოკიდებულება მოდელირების დროზე

მე-3 სურათზე მოცემული გრაფიკიდან ჩანს, რომ მე-6 დღემდე პროთრომბინის ინდექსის მატება მიდის საკმაოდ სწრაფად, ხოლო შემდეგ რამდენადმე სტაბილდება 145-155% მაჩვენებელზე.

მე-4 სურათზე წარმოდგენილია თრომბინის დროის დამოკიდებულება მოდელირებიდან გასულ დროზე. მოცემული გრაფიკიდან ჩანს, რომ როგორც „ასეპტიური“ ასევე ინფიცირებული მოდელირების დროს მე-6 დღის შემდეგ აღინიშნება თრომბინის დროის მომატება, რაც ნამდვილად მოწმობს იმაზე, რომ მე-6 დღისთვის ორგანიზმი იწყებს დაცვითი მექანიზმების ჩართვას, შემდგომი თრომბინის წარმოქმნის საწინააღმდეგოდ.

III.3 „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები

თრომბოფლებიტის „ასეპტიური“ მოდელირების მე-3 ჯგუფის 10 ცხოველიდან არ დაღუპულა არც ერთი.

ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-4 ჯგუფის 10 ცხოველიდან ინტენსიური კონსერვატიული მკურნალობის მიუხედავად დაიღუპა 4(40%). მკურნალობის დაწყებიდან სხვადასვა ვადებში. ძირითადი მიზეზი მე-4 ჯგუფის ცხოველების ლეტალობისა იყო პროგრესირებადი პოლიორგანული უკმარისობა. რომლის გამომწვევიც იყო „ანგიოგენური სეფსისი“. დანარჩენი ცხოველები იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ და ცდიდან გამოგყავდა მოდელირების შექმნიდან სხვადასვა ვადებში. დაკვირვების მაქსიმალურ დროს შეადგენდა 30 დღე.

III.3.1 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის

მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები

როგორც გვაჩვენებს ჩატარებულმა კვლევებმა ადგილობრივი დაზიანების პირობებში, როგორც ვენის კედლის ასევე ვენის გარშემომდებარე ქსოვილის ადგილობრივი დაზიანებისას მიმდინარეობდა რიგი დარღვევები. იზრდებოდა ქსოვილთა ჰიპერჰიდრატაცია რაც იწვევდა უჯრედთა კვდომას და ქსოვილთა ნეკროზს. კონსერვატიული მკურნალობის საფუძველზე ანთების რეპერაციული სტადიის დადგომას მიგვანიშნებდა ჭრილობის გასუფთავება ჩირქოვან-ნეკროზული სეკვესრტებისაგან.

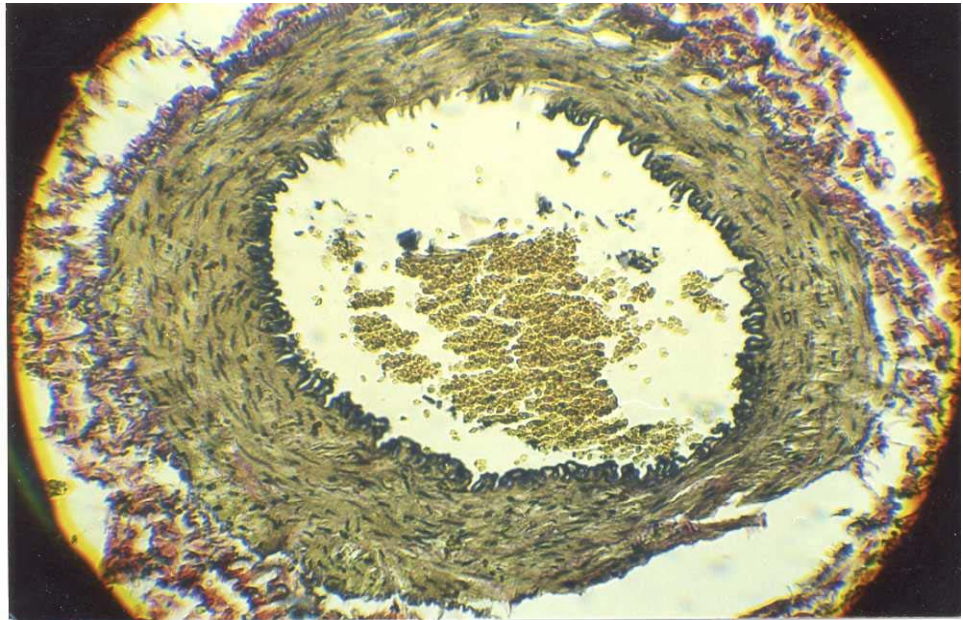
მე-3-4 დღეს ჭრილობაში იწყებოდა გრანულაციური ქსოვილის განვითარება, ენდოთელიუმის, კაპილარებისა და ფიბრობლასტების პროლიფერაციის საფუძველზე. ახლადწარმოქმნილი კაპილარების გარშემო კონცენტრირდებოდნენ პოხიერი უჯრედები, რომლებიც ახდენდნენ საკუთარი ფერმენტებით პროლიფერაციის სტიმულაციას.

ფიბრობლასტების წყაროს წარმოადგენდა მცირედდიფერენცირებული ადვენტიციური უჯრედები. ახლადწარმოქმნილი კაპილარები წარმოადგენდნენ თავისებურ ბიოლოგიურ საწყისს, საიდანაც ხდებოდა ფიბრობლასტების მიგრაცია, რომლებიც ახდენდნენ კოლაგენის პროდუცირებას.

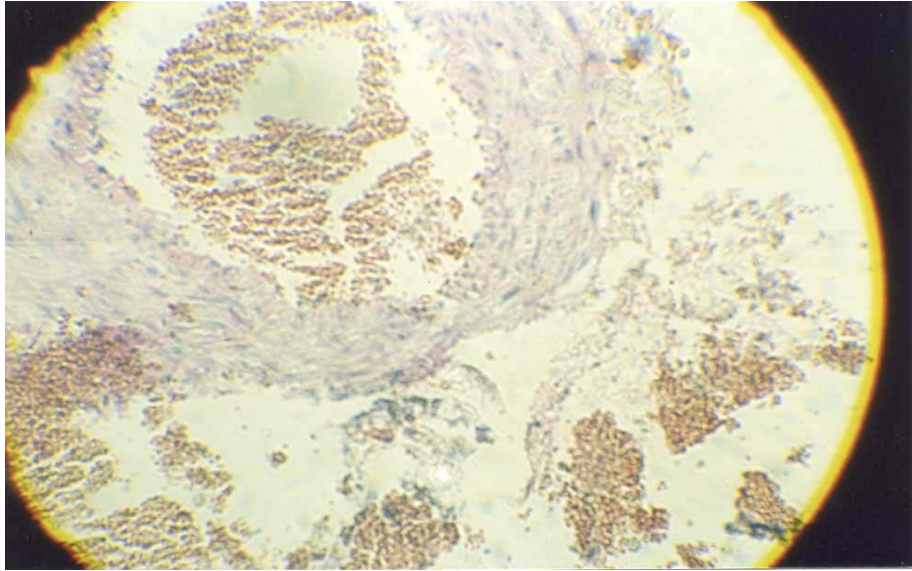
რაც შეეხება თვითონ ვენას, რომელიც მდებარეობდა ჭრილობის შეხორცების კასკადის ეპიცენტრში, სამკურნალო პრეპარატების ზემოქმედებით იცვლებოდა მისი კედლის დაჭიმულობა უმჯობესდებოდა სისხლძარღვის შინაგანი კვების პირობები, რაც თავის მხრივ განაპირობებდა ვენის სტრუქტურის შენარჩუნებას.

არ შეიმჩნეოდა ვენის კედლის დარღვევა და განლევა, თრომბული მასები ხანგრძლივად არ იფარებოდა ფიბრინული აპკითა და ენდოთელიუმით. (სურ.29,30)

მე-3 ჯგუფის ცხოველებში „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტი, ანტიკოაგულაციური თერაპიის ზემოქმედებით (მე-12-16 დღეს) იწყებოდა თრომბოზული მასების გაწოვის პროცესი. ბარძაყის ვენის საგიტალური განაკვეთის პრეპარატებში (მე-18-20 დღეს)



სურ.29 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის მე-10 დღე. ბოცვერის ბარძაყის ვენის კედელი. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 90



სურ.30 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის მე-12 დღე. ბარძაყის ვენის სანათურში თრომბოზული მასები. შეღებილია ვან-გიზონით.

გადიდება x 90

აღინიშნებოდა თრომბული მასების სრული ლიზისი, მხოლოდ კოლტის პერიფერიაზე შეინიშნებოდა ერთეული ფორმიანი ელემენტებისა და ფიბრინის ბოჭკოების მცირე რკალი.

უფრო მოგვიანებით ვადებში 25-30-ე დღისათვის დაზიანების უბანი მთლიანად იფარებოდა ენდოთელიუმით, ხოლო იმ ადგილებში სადაც ხდებოდა თრომბის მიმაგრება კედელთან აღინიშნებოდა დეფექტები. ამ უბანში გამოვლენილი იყო ვენის კედლის თანდათანობითი გაჭიმვა და დანაწიბურება, ხოლო ვენის კედლის დაუზიანებელ ადგილებში აღინიშნებოდა ჰიპერტოფია და შემდგომი დილატაცია.

III.3.2 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის

მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის შედეგები

როგორც გვაჩვენა ჩატარებულმა კვლევებმა მიკრობული ინვაზიის კომპლექსის შედეგად განვითარებული ლოკალური დაზიანება, გამოიხატებოდა მიკროცირკულაციისა და ანთების ქიმიური მედიატორების ზემოქმედებით ცვლის პროცესების დარღვევით საბოლოოდ კი ვითარდებოდა უჯრედთა სიკვდილი და ქრილობის ქსოვილთა ნეკროზი.

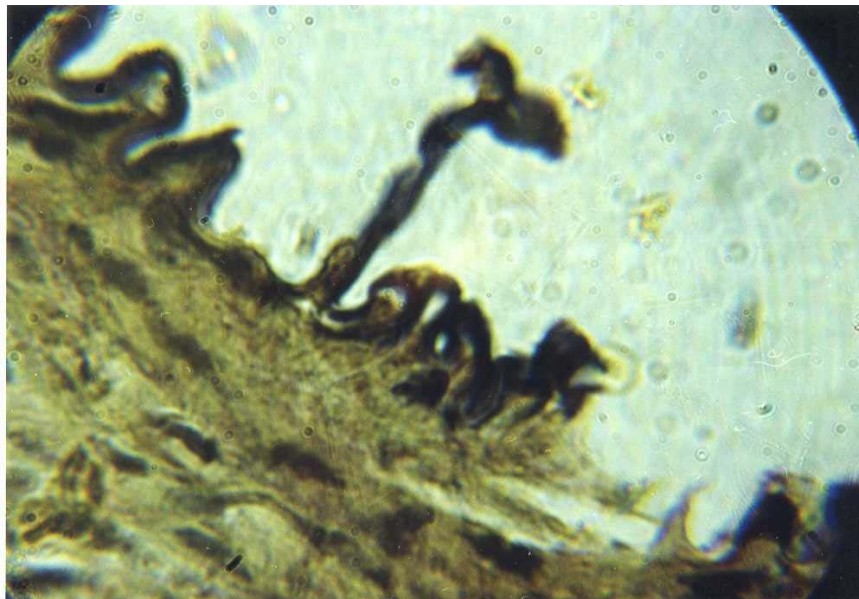
მორფოლოგიური კვლევების დინამიკამ გვაჩვენა, რომ მე-2-3 დღეს ინფექციის კერაში აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის არარსებობა. ინფიცირებულ უბანში ვლინდებოდა სისხლძარღვის კედლის შემადგენელი შრეების შემუპება. შუა და ადვენტიციურ შრეში გამოხატული იყო უჯრედული ინფილტრაცია პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებით, ლიმფოციტებითა და პლაზმური უჯრედებით.

მიუხედავად ჩატარებული კონსერვატული მკურნალობისა ფორმირებული კერის უბანში ვლინდებოდა ენდოთელიუმის დეფექტები. რომელზეც იყო ფიქსირებული ფიბრინული ნადებები და თრომბები ორგანიზაციის ტენდენციით. რომლებშიც აღინიშნებოდა მიკროორგანიზმების კოლონიები.

მე-8-10 დღისათვის ცალკეულ ადგილებზე აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის რეგენერაციის უბნები. წარმონაქმნის ფსკერი იყო წარმოდგენილი უჯრედული ანთებითი ინფილტრატით, რომელიც დაფარული იყო ფიბრინითა და თრომბული ნადებით მასში ბაქტერიული კოლონიების არსებობით. ინფილტრატი ვრცელდებოდა შუა შრის მთლიან სისქეში და მოიცავდა ადვენტიციასაც. უჯრედული ინფილტრატის ცალკეულ ადგილებში აღინიშნებოდა

ფიბრობლასტების დაგროვება ახალგაზრდა შემაერთებული ქსოვილის წარმოქმნით.

მე-12-14 დღეს ვენის კედლის კოლაგენურ-ელასტიური კარკასის დაზიანების ადგილი წარმოდგენილი იყო კლაკნილად განლაგებული ბოჭკოებით. (სურ.31) ვენის კედლის ასეთი მოუწესრიგებელი ბოჭკოვანი შენება ზოგიერთ უბნებში არ აღინიშნებოდა. თვითონ თრომბი მჭიდროდ იყო მიმაგრებული დაზიანებული ვენის კედელთან და განსაკუთრებით მტკიცედ იყო დაკავშირებული ერთმანეთთან გადაჭდობილ ბოჭკოებთან.



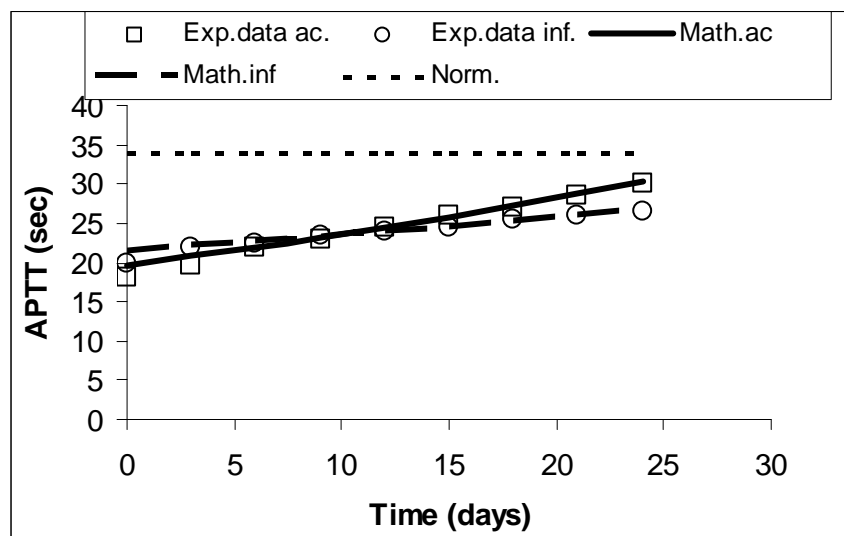
სურ.31 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის მე-14 დღე. ვენის კედლის კოლაგენურ-ელასტიური კარკასი. შეღებილია ვან-გიზონით. გადიდება x 90

როგორც გვაჩვენა ჩატარებულმა კვლევებმა, მიუხედავად ჩატარებული ინტენსიური მკურნალობისა, ამ ჯგუფის არც ერთ ცხოველში არ აღინიშნებოდა თრომბის რეკანალიზაციის პროცესი.

თრომბულ მასებში თავიდან ხდებოდა ფიბრობლასტებისა და ჰისტოციტების შეჭრა, ხოლო შემდეგ თანდათან თრომბული მასის ჩანაცვლება ხდებოდა ფიბროზულუჯრედული მეტ ნაკლებად მკვრივი ქსოვილით.

მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებელ ქსოვილად, რომელიც თავიდან იყო ახლადწარმოქმნილი, ხოლო შემდეგ ხდებოდა მისი გაუხეშება. თვითონ ვენა გადაიქცეოდა დახშულ ფიბროზულ ჭიმად.

ექსპერიმენტულ ცხოველთა მე-3 – 4 ჯგუფში ასევე გამოკვლეული იყო ზემოთმოყვანილი პარამეტრების **APTT**, **PT**, **PI**, **TT** ცვლილებები დინამიკაში, „ასეპტიური“ და ინფიცირებული მოდელების მედიკამენტური მკურნალობის ფონზე. (სურ.5)



სურ. 5. თრომბოპლასტინის ნაწილობრივი პარციალური დროის APTT ცვლილებები დინამიკაში

ამ სურათზე მოცემულია ნაწ. პარციალური თრომბოპლასტინის APTT დროის ცვლილებების დინამიკა მედიკამენტური მკურნალობის ფონზე, როგორც „ასეპტიური“ ასევე ინფიცირებული მოდელირების შემთხვევაში.

გრაფიკზე ნულად მიჩნეულია მკურნალობის დაწყების დრო, კვადრატებით აღნიშნულია „ასეპტიური“ მოდელირების, ხოლო წრეებით – ინფიცირებული მოდელირების მონაცემები მკურნალობის ფონზე. მიღებული ექსპერიმენტული დამოკიდებულება წარმოდრენილია ფორმულით.

$$\begin{aligned} [APTT] (t) &= [APTT](0) \exp(-t/T_{mod}) \times \exp (t/T_{cur}) = \\ &= [APTT](0) \exp t (T_{mod} - T_{cur}) / T_{mod} T_{cur} , \quad (3) \end{aligned}$$

სადაც $[APTT] (t)$ – არის ნაწ. პარციალური თრომბოპლასტინის დრო, დროის მომენტში t , $[APTT] (0)$ – არის ნაწ. პარციალური თრომბოპლასტინის დრო მკურნალობის დასაწყისში. T_{mod} – მოდელირების მახასიათებელი დროის პარამეტრი. T_{cur} – მკურნალობის პროცესის მახასიათებელი დროის პარამეტრი.

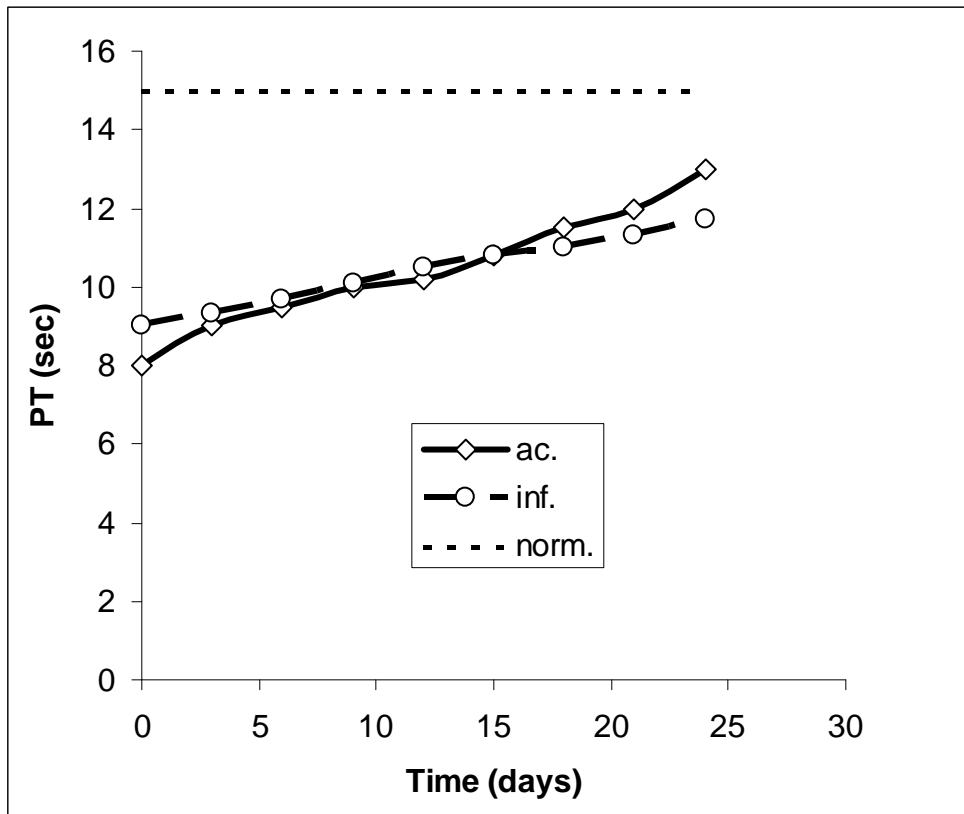
ფორმულის პირველი ექსპონენტა გვაჩვენებს APTT თრომბოპლასტინის დროის შემცირების პროცესის მიმდინარეობაზე, თრომბოფლებიტის მოდელირების პროცესში, ხოლო ფორმულის

მეორე ექსპონენტა გვაჩვენებს მკურნალობით განპირობებულ **APTT** მომატების პროცესს. აქედან გამომდინარე ამ ორი ურთიერთ გამომრიცხავი პროცესის დაყოფა გვამლევს საშუალებას დავახასიათოთ თითოეული პროცესი ცალ ცალკე დროის პარამეტრის გამოთვლით, რაც საბოლოოდ იძლევა საშუალებას ობიექტურად შევაფასოდ ამა თუ იმ მკურნალობის მეთოდის უპირატესობა.

მე-5 სურათზე უწყვეტი ხაზით წარმოდგენილია „ასეპტიური“ მოდელირების პირობებში მკურნალობის დაწყების მომენტში თრომბოპლასტინის **APTT** დროის გამოთვლა, ხოლო წყვეტილი ხაზით – ინფიცირებული მოდელის პირობები.

პირველ შემთხვევაში **T_{cur} =9,2** დღე, ხოლო მეორე შემთხვევაში **T_{cur} =14,6** დღე. აქედან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ „ასეპტიური“ ეტიოლოგიის პირობებში გამოჯანმრთელების პროცესი მიმდინარეობს უფრო სწრაფად ვიდრე ინფიცირებულის დროს.

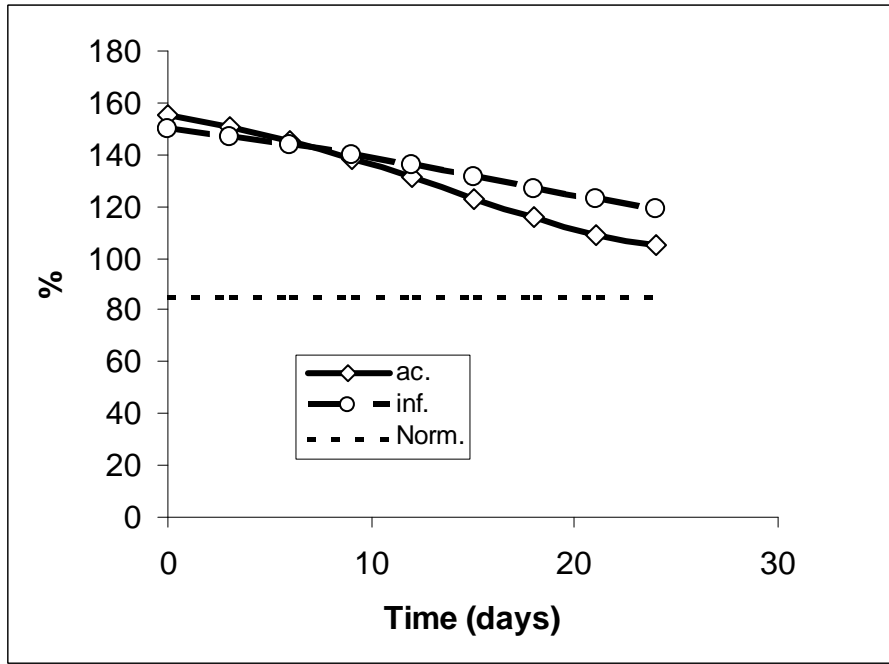
მკურნალობის დაწყებიდან 24-ე დღისათვის **APTT** ციფრი შეადგენდა 30 და 26, 5 წამს „ასეპტიური“ და ინფიცირებული პირობების შესაბამისად. **APTT** ნორმაში არის 34 წამი, რაც გრაფიკზე წარმოდგენლია წყვეტილი ხაზით. (სურ.6)



სურ.6 პროთრომბინის დროის PT ცვლილებები დინამიკაში

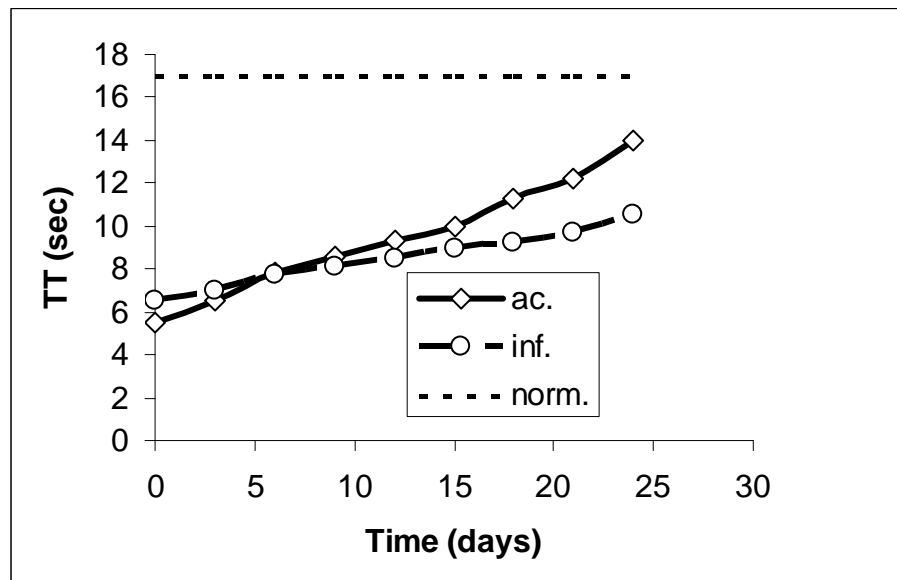
მე-6 სურათზე გამოხატული გრაფიკიდან ჩანს, რომ გამოჯანმრთელების პროცესი „ასეპტიური“ ეტიოლოგიის პირობებში მიმდინარეობს უფრო სწრაფად ვიდრე ინფიცირებულის შემთხვევაში. შესაბამისად პროთრომბინის PT დროც მკურნალობიდან 24 დღისათვის შეადგენდა 13 და 11,7 წამს, რომელიც ნორმაში არის 15 წამი.

მე-7 სურათზე წარმოდგენილია პროთრომბინის ინდექსის PI ცვლილებათა დინამიკა. ორივე შემთხვევის („ასეპტიური“ და ინფიცირებული) პროცესების შედარებისას ასახულია პირველი პროცესის უფრო სწრაფად გამოჯანმრთელება. კურნალობიდან 24-ე დღეს PI შეადგენდა 105% და 119%. ნორმა არის 85%. (სურ.7), (სურ. 8).



სურ.7. პროტრომბინის ინდექსის PI ცვლილება დინამიკაში

ისევე როგორც ზემოთაღნიშნულ შემთხვევებში „ასეპტიური“ პროცესის დროს თრომბინის დროის ინდექსი TT მკურნალობიდან 24-ე დღეს წარმოადგენს 14 წამს, ხოლო ინფიცირებული მოდელირებისას, კი 10 წამს. ნორმა არის 17 წამი.



სურ. 8.. თრომბინის დროის TT .ცვლილება დინამიკაში

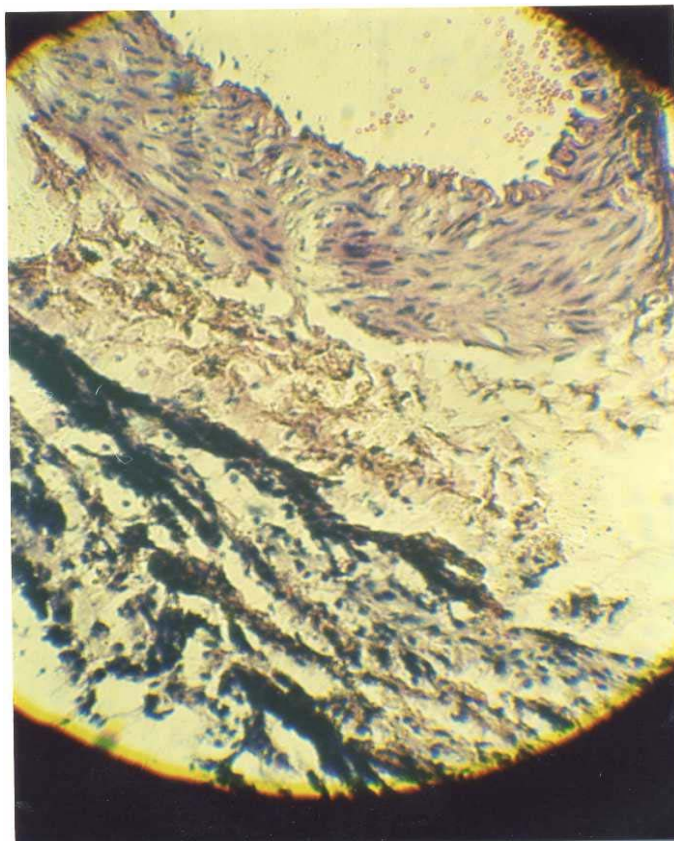
**III.4.„ასეპტიური” და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის
მოდელის კომპლექსური მკურნალობის შედეგები,
აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით**

თრომბოფლებიტის „ასეპტიური” მოდელირების მე-5 ჯგუფის 10 ცხოველიდან არ დაღუპულა არც ერთი.

ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-6 ჯგუფის 10 ცხოველიდან მიუხედავად ჩატარებული მკურნალობის დაიღუპა 3 (30%). ძირითადი მიზეზი მე-6 ჯგუფის ცხოველების ლეტალობისა იყო პროგრესირებადი პოლიორგანული უკმარისობა, რომლის გამომწვევიც იყო „ანგიოგენური სეფსისი”. დანარჩენი ცხოველები იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ და ცდიდან გამოგყავდა მოდელირების შექმნიდან სხვადასვა ვადებში. დაკვირვების მაქსიმალურ დროს შეადგენდა 30 დღე.

**III.4.1.„ასეპტიური” თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური
მკურნალობის შედეგები, აუტოლოგიური ენდოთელური
უჯრედების გამოყენებით**

როგორც გვაჩვენებს ჩატარებულმა კვლევებმა, სამკურნალო პრეპარატების ზემოქმედებით იცვლებოდა თრომბირებული ვენის დაჭიმულობა, უმჯობესდებოდა სისხლძარღვის შიდა კვების წყაროს პირობები, რაც თავის მხრივ უზრუნველყოფდა ვენის სტრუქტურის შენარჩუნებას. არ შეინიშნებოდა ვენის კედლის რღვევისა და განლევის პროცესი. (სურ.32)



სურ.32 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური მკურნალობის შედეგი. ბოცვერის ბარძაყის ვენის კედელი. შეღებილია ჰემატოქსილინ- ეოზინით. გადიდება x 90

როგორც გვაჩვენა ჰისტოლოგიური კვლევის დინამიკამ ტრანსპლანტირებული სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედები უკვე მე-3 დღიდან ახდენდნენ საკუთარი სინციტიუმის და უჯრედშორისი

მატრიქსის ფორმირებას, ამასთან ერთად ხდებოდა ვენის კედლის დაზიანებული ზედაპირის გადაფარვა. ამავე დროს ენდოთელიუმის უჯრედები ახორციელებდნენ მრავალბირთვიანი კუნთოვანი მილაკების ფორმირებას, შემდგომში რომელთა დიფერენცირებაც ხდებოდა კუნთოვანი ბოჭკოების ფენოტიპად. (სურ.33,34)



სურ.33 „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური მკურნალობის მე-3 დღე. მოუმწიფებელი გლუვკუნთოვანი უჯრედები. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 100

ტრანსპლანტირებული სისხლძარღვის ენდოთელიური უჯრედები ახდენდნენ დაზიანებული ვენის რემოდელირების პროცესის მოდიფიცირებას და აქედან გამომდინარე უზრუნველყოფდნენ ვენის კედლის სისქის შენარჩუნებას.



ზემოთთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედების ტრანსპლანტაცია დაზიანების უბანში განაპირობებს არა მარტო ინტიმის სრულ აღდგენას, არამედ ხორციელდება დაზიანებული სისხლძარღვის ყველა შრის აღდგენა.

სურ.34 ბოცვერის ბარძაყის ვენის აღდგენილი ენდოთელიუმი.

შეღებილია ჰემატოქსილინ–ეოზინით. გადიდება x 100

III.4.2 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური მკურნალობის შედეგები, აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით

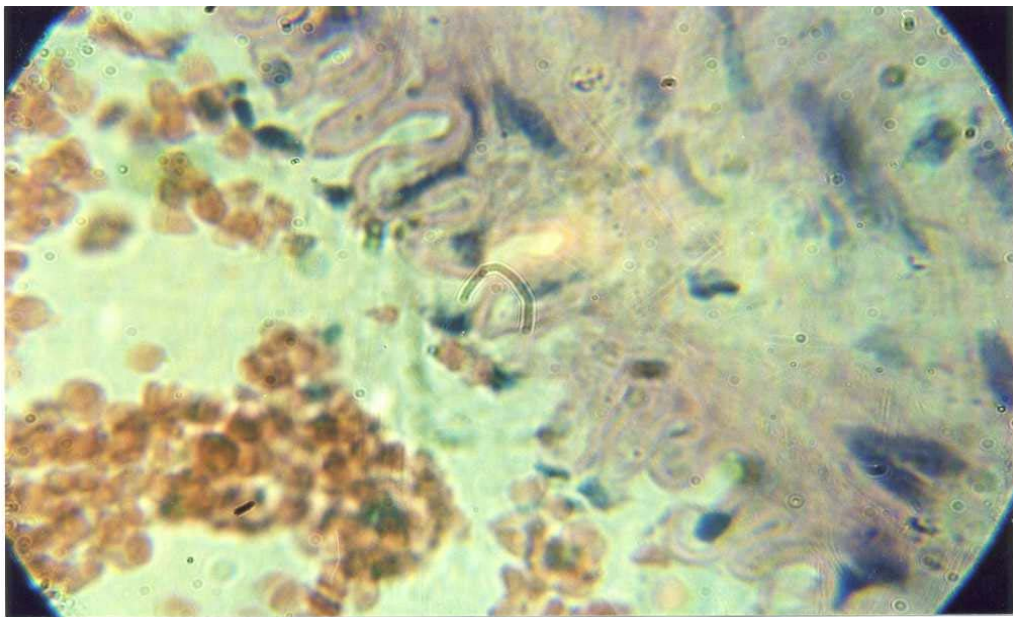
როგორც გვაჩვენებს ჩატარებულმა კვლევის შედეგებმა, ცხოველთა ამ ჯგუფში, მიუხედავად ჩატარებული კომპლექსური მკურნალობისა, რომელიც მოიცავდა როგორც ანტიბიოტიკურ ასევე ანტიკოაგულაციურ და სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედების ტრანსპლანტაციას, ვლინდებოდა მწვავე ფიბროზული ანთება, რომელსაც თან ახლდა ვენის კედლის ნეკროზული უბნების არსებობა, სისხლნაკლებობადა კოლიმორფულუჯრედოვანი ინფილტრაცია. ხშირ შემთხვევებში აღინიშნებოდა აბსცესების ფორმირება.

ანთება მიმდინარეობდა ანთებით ინფილტრატში უჯრედული შემადგენლობის თანმიმდევრული ცვლილებებით. დაწყებული - ლიმფო-ლეიკოციტარული, შემდგომი - გიგანტურუჯრედოვანი და საბოლოოდ - მკვდარი უჯრედების გაწოვით.

მე-6-8-ე დღეს ვენის კედლის დაზიანების ადგილას აღინიშნებოდა ანთებითი ცვლილებების განვითარება ლეიკოციტარული ინფილტრაციის გამოვლენით. ინფილტრაციის უჯრედულ შემადგენლობაში აღინიშნებოდა

პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტები და ერთეული პოხიერი უჯრედი.(სურ.35

მე-12-14 დღეს ვენის კედლის დაზიანებულ უბნებში შეინიშნებოდა ახლად წარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის არსებობა, რომელიც განვითარების პროცესში იწვევდა ირგვლივ მდებარე ქსოვილების დეფორმაციას ფიბროზული ნაწიბურით. მოგვიანებით შემაერთებელქსოვილივანი ნაწიბური ხდებოდა უფრო უხეში და აღინიშნებოდა სისხლძარღვის და მის ირგვლივ მდებარე ქსოვილების დაფორმირება.



სურ.35 ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელის კომპლექსური მკურნალობის მე-8 დღე. ვენის ენდოთელურ ზედაპირზე პოლიმორფონუკლეარული ლეიკოციტების დაგროვება. შეღებილია ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 100

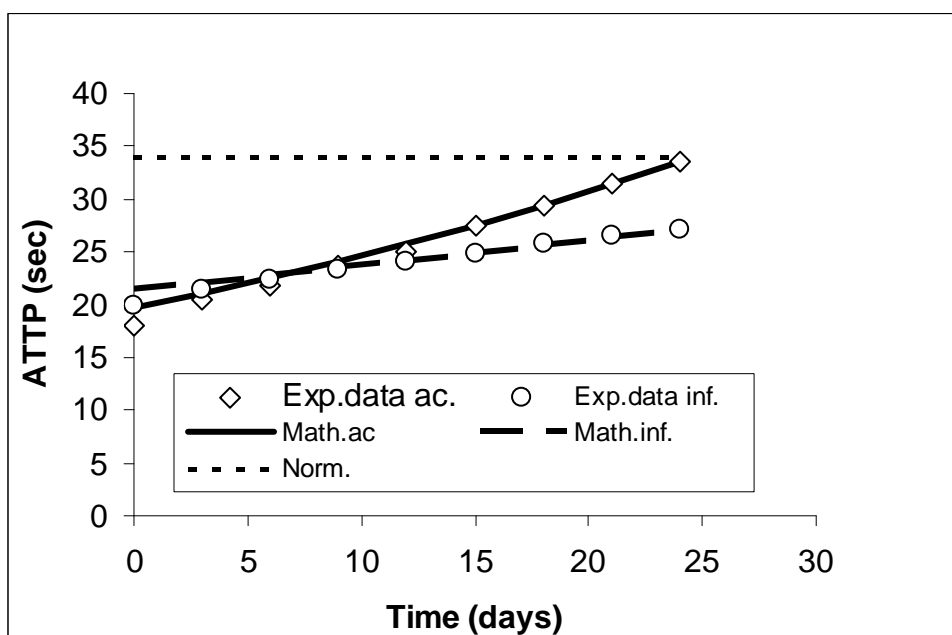
მე-16-18 დღისათვის თრომბულ მასებში თავიდან ხდებოდა ფიბრობლასტებისა და ჰისტოციტების შეჭრა, ხოლო შემდეგ

თანდათან თრომბული მასის ჩანაცვლება ხდებოდა ფიბროზულუჯრედული მეტ ნაკლებად მკვრივი ქსოვილით.

მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებელ ქსოვილად, რომელიც თავიდან იყო ახლადწარმოქმნილი, ხოლო შემდეგ ხდებოდა მისი გაუხეშება. თვითონ ვენა გადაიქცეოდა დახშულ ფიბროზულ ჭიმად.

ექსპერიმენტულ ცხოველთა მე-5-6 ჯგუფში „ასეპტიური“ და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების კომპლექსური – სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით მკურნალობის მეთოდის პირობებში, ასევე გამოკვლეული იყო ზემოთმოყვანილი პარამეტრების **APTT, PT, PI, TT** ცვლილებები დინამიკაში.

მე-9 სურათზე მოცემულია ნაწ. პარციალური თრომბოპლასტინის დროის APTT ცვლილებების დინამიკა კომპლექსური მკურნალობის პირობებში, როგორც „ასეპტიური“ ასევე ინფიცირებული მოდელირებისას. (სურ. 9)



სურ. 9. თრომბოპლასტინის ნაწილობრივი პარციალური დროის APPT ცვლილებები დინამიკაში

მკურნალობის დაწყების დრო გრაფიკზე მიჩნეულია ნულად. კვადრატებით აღნიშნულია „ასეპტიური“ მოდელირების, ხოლო წრეებით – ინფიცირებული მოდელირების ექსპერიმენტული მონაცემები მკურნალობის ფონზე.

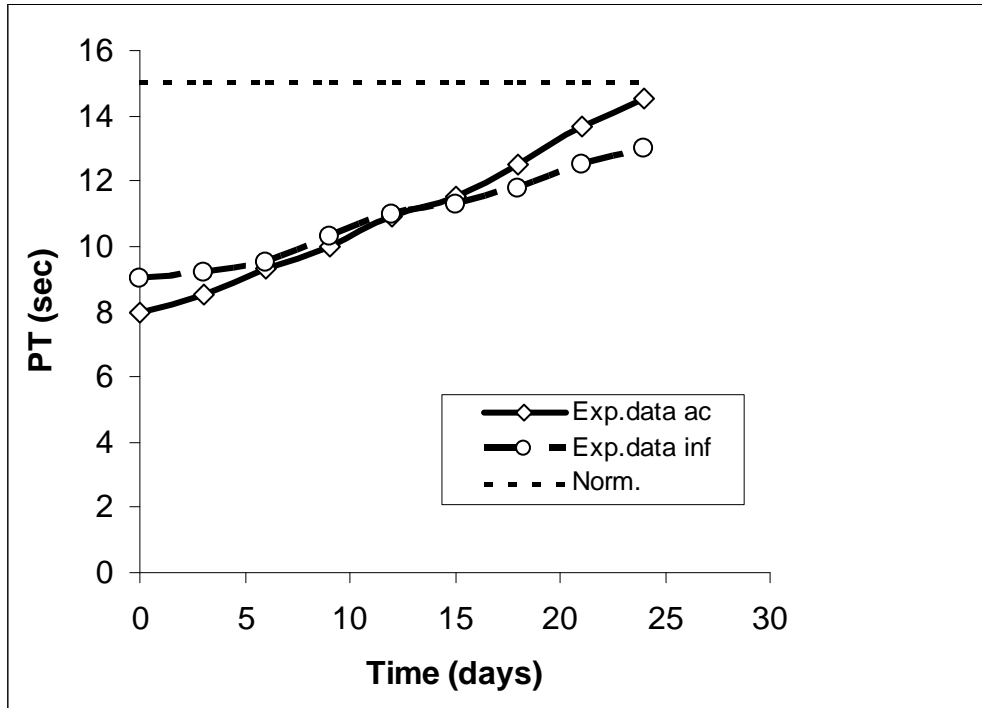
მე-9 სურათზე უწყვეტი ხაზით წარმოდგენილია „ასეპტიური“ მოდელირების პირობებში მკურნალობის დაწყების მომენტში თრომბოპლასტინის **APTT** დროის გამოთვლა, ხოლო წყვეტილი ხაზით – ინფიცირებული მოდელის პირობები.

პირველ შემთხვევაში **T_{cur} =8,8** დღე, ხოლო მეორე შემთხვევაში **T_{cur} =11,5** დღე.

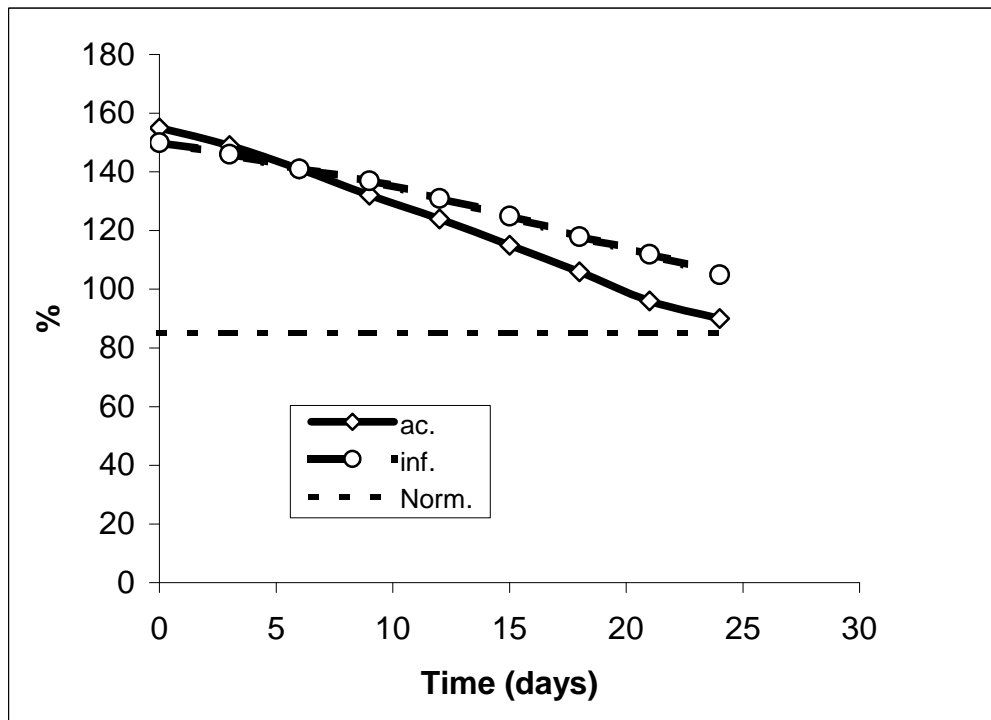
მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ „ასეპტიური“ ეტიოლოგიის თრომბოფლებიტის დროს კომპლექსური მკურნალობის დაწყებიდან 24-ე დღისათვის **APTT** მაჩვენებელი უსხლოვდებოდა ნორმას. მას გარდა მკურნალობის პროცესების შედარებისას **T_{cur}**, შეიძლება დავასკვნათ რომ კომპლექსური მკურნალობისას გამოჯანმრთელების პროცესი მიმდინარეობდა უფრო სწრაფად ვიდრე მხოლოდ ტრადიციული მკურნალობის პირობებში. (სურ.10)

მე-10 სურათზე წარმოდგენილი გრაფიკიდან ჩანს, რომ „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების მკურნალობიდან 24-ე დღეს პროთრომბინის დრო არის **PT =14,5** წამი, ხოლო ინფიცირებული მოდელირების დროს კი-13 წამი. ნორმაში წარმოადგენს 15 წამს. მიღებული მონაცემებიდან ჩანს, რომ

პროთრომბინის დროის PT სიდიდე „ასეპტიური“ ეტიოლოგიის კომპლექსური მკურნალობის დროს პრაქტიკულად ნორმაა. (სურ. 11)

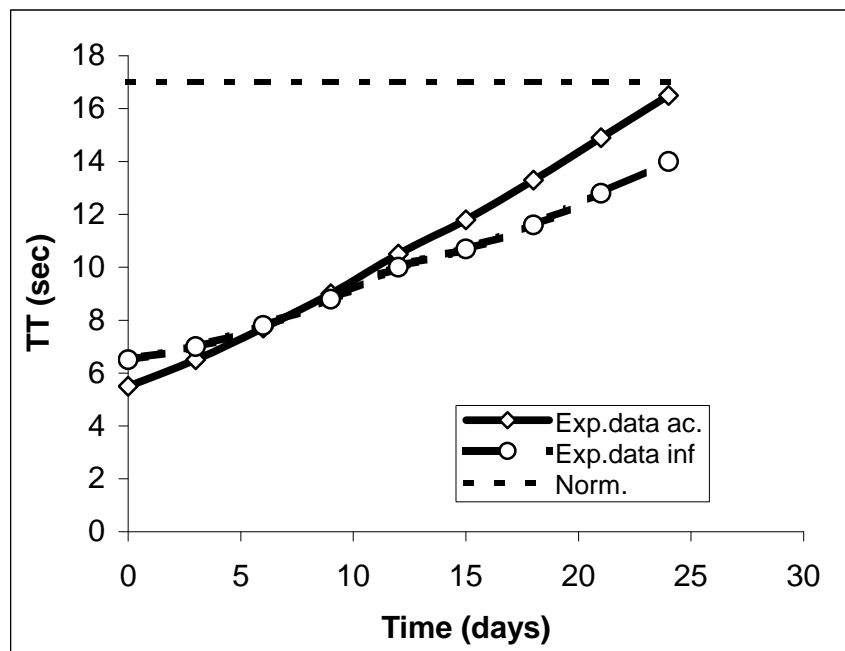


სურ. 10 პროთრომბინის დროის PT ცვლილებები დინამიკაში



სურ.11. პროთრომბინის ინდექსის PI.ცვლილება დინამიკაში

ამ ორივე შემთხვევის პროცესების შედარება მიგვანიშნებს, რომ პირველ შემთხვევაში გამოჯანმრთელების პროცესი მიმდინარეობს უფრო სწრაფად. მკურნალობიდან 24-ე დღეს პროთრომბინის ინდექსის **PI** შეადგენდა 90%, ხოლო მეორე შემთხვევაში – 105%. ნორმა წარმოადგენს 85%. ამ შემთხვევაშიც პროთრომბინის ინდექსი „ასეპტიური“ ეტიოლოგიის კომპლექსური მკურნალობის პირობებში პრაქტიკულად ნორმაშია. (სურ. 12)



სურ. 12.. თრომბინის დროის TT ცვლილება დინამიკაში

როგორც ყველა დანარჩენ შემთხვევაში მე-12 სურათზე წარმოდგენილი გრაფიკი აღნიშნავს, რომ თრომბინის დრო თთ

მკურნალობიდან 24-ე დღეს პირველ შემთხვევაში შეადგენდა 16,5 წამს, ხოლო მეორე შემთხვევაში კი 14 წამს. ორმა არის 17 წამი.

ექსპერიმენტული და გამოთვლილი მონაცემების ანალიზის შედეგად შეიძლება დავასკვნათ, რომ:

1. როგორც თრომბის წარმოქმნის ასევე მკურნალობის ყველა პროცესი მიმდინარეობს უფრო სწრაფად „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების პროცესში ვიდრე ინფიცირებულის დროს.
2. მოწოდებული კომპლექსური – კონსერვატიული და სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით, მკურნალობის ფონზე გამოჯანმრთელების პროცესი მიმდინარეობს სწრაფად ვიდრე ტრადიციული მკურნალობის დროს.
3. „ასეპტიური“ მოდელირების კომპლექსური – კონსერვატიული და სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით, მკურნალობიდან 24-ე დღეს პარამეტრები უბრუნდებოდა პრაქტიკულად ნორმას.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა

ლიტერატურის ანალიზმა და ჩატარებულმა საკუთარმა კვლევებმა საშუალება მოგვცა გამოგვევლინა, რომ ბოცვერის უკანა კიდურის ჩონჩხი მკვეთრად განსხვავდება ადამიანის ქვედა კიდურის ჩონჩხისაგან. მაგრამ სისხლძარღვოვან (განსაკუთრებით ვენურ)

კალაპოტს გააჩნია აგებულების მრავალი თავისებურება. რომლებიც დამახასიათებელია ადამიანისათვის.

თრომბოფლებიტების მკურნალობის ეფექტური მეთოდის შემუშავებისათვის ცხოველებზე, ექსპერიმენტულ საცდელ ობიექტად გამოყენებული იქნა 70 „შინშილას,, ჯიშის ბოცვერი, ორივე სქესის, წონით 2500-3500 გრ. თრომბოფლებიტის ექსპერიმენტული მოდელის შემუშავებამდე გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა ბოცვერის უკანა კიდურების ვენური სისტემის ანატომიური თავისებურებანი.(10 ცხოველი) რაც მოგვცემდა საშუალებას მაქსიმალურად მიგვეახლოვებინა ექსპერიმენტული კვლევა, კლინიკურ პირობებთან. ექსპერიმენტული კვლევები ტარდებოდა ეთერის ნიღბიანი ნარკოზით 60 „შინშილას,, ჯიშის ბოცვერზე. ცხოველები დაყოფილი იქნა 6 ჯგუფად, თითოეულში 10 ცხოველი. შეიქმნა „ასეპტიური” და ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირება.

პირველი, მესამე და მეხუთე ჯგუფის ცხოველებს სავარაუდოდ ექმნებოდათ თრომბოფლებიტის „ასეპტიური,, მოდელი. (Л.Р.Сапожникова,1976.) მეთოდით.

მეორე, მეოთხე და მეექვსე ჯგუფის ცხოველებს სავარაუდოთ ექმნებოდათ ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელი. (P.П. Аскерханова,1975.) მეთოდით.

პირველი და მეორე ჯგუფის ცხოველები მოდელის შექმნის შემდეგ იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ, მკურნალობის გარეშე.

მესამე და მეოთხე ჯგუფის ცხოველებს მოდელირებიდან მე-6 დღეს უტარდებოდათ კონსერვატიული მკურნალობა. ციპრინოლი შეგვყავდა ინტრამუსკულარულად 20მგ. (1მლ) დღეში ორჯერ. ხუთი დღის განმავლობაში. ასევე ჰეპარინი 100ერთ. (0,1 მლ) 6სთ-ში

ერთჯერ. შემდგომი კლებადი დოზითა და ინტერვალის გაზრდით. მკურნალობა მიმდინარეობდა კოაგულოგრამის კონტროლის ფონზე.

ხოლო, მეხუთე და მეექვსე ჯგუფის ცხოველებში კონსერვატიულ მკურნალობასთან ერთად ვაწარმოებდით სისხლძარღვის ენდოთელიუმის აუტო უჯრედების გადანერგვას, რომელსაც ვიღებდით საუფრო ვენის ნაწილის ამოკვეთით და მისი დამუშავების მეთოდით. იხ. (გ. აბზიანიძე, ი. მიქაძის მეთოდი 2002წ). სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის აუტოლოგიური უჯრედების გადანერგვას ვახორციელებდით, უკანა კიდურების თრომბოფლებიტის მოდელირებიდან მე-6 დღეს. ამისათვის მიღებული უჯრედული სუსპენზია 1მლ. შეგვყავდა დაზიანებული ვენის კედლის მიდამოში. ოპერაციის შემდგომ დაკვირვების მაქსიმალური ვადა შეადგენდა 30 დღეს.

ყველა ცხოველი იმყოფებოდა ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში და ცდიდან გამოგვყავდა ოპერაციის შემდგომ სხვადასხვა ვადებში.

როგორც ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენეს, ვენის კედლის დაზიანებისას დაზიანების ადგილობრივი ანთებითი და ორგანიზმის ზოგადი რეაქციის ხარისხი დამოკიდებულია როგორც ქსოვილთა პოსტტრავმულ დესტრუქციაზე, ასევე მიკრობული ფლორის აქტივობაზე.

ამ ჯგუფის 10 ცხოველიდან, ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელი მოდელირების შექმნიდან მე-6-10 დღეს დაიღუპა 5 (50%).

ლეტალობის ძირითადი მიზეზი წარმოადგენდა „ანგიოგენური სეფსისით“ გამოწვეული პროგრესირებადი პოლიორგანული უკმარისობა. მორფილოგიური კვლევების დინამიკამ გვაჩვენა, რომ მე-2-3 დღეს ინფექციის კერაში ადგილი ჰქონდა ენდოთელიოციტების

ნეკროზს. ინფიცირებულ უბანში ვლინდებოდა სისხლძარღვის კედლის შემადგენელი შრეების შეშუპება. შუა და ადვენტიციურ შრეში გამოხატული იყო უჯრედული ინფილტრაცია პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებით, ლიმფოციტებითა და პლაზმური უჯრედებით.

მე-5-6 დღეს ჩამოყალიბებული ინფექციის კერაში აღინიშნებოდა ვენის კედლის შემდგომი დესქვამაცია. გარკვეულ უბნებში შეინიშნებოდა ენდოთელიუმის შრის არ არსებობა,

მოდელირებიდან მე-12-14 დღეს დაზიანების უბანში აღინიშნებოდა ინტიმის დეფექტის წარმოქმნის გამოვლინება, რომელიც შემოსაზღვრული იყო ანთებითი უჯრედული ინფილტრატით და მოიცავდა შუა და ადვენტიციურ გარსებს. აღინიშნებოდა ენდოთელიუმის დესტრუქციის უბნები გაშიშვლებული ბაზალური მემბრანით. ინფიცირებული თრომბოფლებიტის დროს თრომბის რეკანალიზაცია პრაქტიკულად არ აღინიშნებოდა.

მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებელ ქსოვილად, რომელიც თავიდან იყო ახლადწარმოქმნილი, ხოლო შემდეგ ხდებოდა მისი გაუხეშება. თვითონ ვენა გადაიქცეოდა დახშულ ფიბროზულ ჭიმად.

როგორც გვაჩვენეს ჩატარებულმა კვლევის შედეგებმა ამ ჯგუფის 10 ცხოველიდან, თრომბოფლებიტის „ასეპტიური,, მოდელი არ დალუპულა არც ერთი. პირველი რეაქტიული ცვლილებები ენდოთელიუმში აღინიშნებოდა ვენის კედელზე გარედან ნატრი ქლორის კრისტალის ზემოქმედებიდან 20 წუთის შემდეგ. ენდოთელიუმში პოლიფერაციული ცვლილებები გამოვლენილი იყო

მე-3-4 დღისათვის. მზარდი ეპითელიუმის მრავალი უჯრედი იყო გაჭიმული და ორიენტირებული ინტიმის დაზიანებული უბნისაკენ. მოდელირებიდან მე-2-3 დღისათვის მკვეთრად იყო გამოხატული თრომბის ორგანიზაციის ნიშნები. ენდოთელიუმის დაზიანების ადგილზე წარმოიქმნებოდა კედლის ამჟღადი თრომბები, მათი ზომები სხვადასხვა პერიოდში იყო ერთმანეთისაგან განსხვავებული და დამოკიდებული იყო სისხლძარღვის კედლის დაზიანების ფართობისა და სიღრმეზე. წარმოქმნილი თრომბები მჭიდროდ იყო შეზრდილი ვენის კედელთან, სადაც გამოხატული იყო თრომბის შეზრდა კედელთან, და შემდგომში აღინიშნებოდა მისი გადაფარვა პროლიფერირებული ენდოთელიუმის უჯრედების თხელი ფენით.

მე-6-8-ე დღისათვის თრომბის ორგანიზაციის პროცესი უახლოვდებოდა დასასრულს. ორგანიზებული თრომბული მასები და ვენის კედლის დანაწიბურებული ქსოვილი იყო ძლიერად ვასკულარიზებული.

როგორც გვაჩვენა ჩატარებულმა კვლევებმა ყველა შემთხვევაში თრომბის რეკანალიზაციის პირობებში აღინიშნებოდა ვენის სარქველოვანი აპარატის დაზიანება.

„ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობის მე-3-4 დღეს ჭრილობაში იწყებოდა გრანულაციური ქსოვილის განვითარება, ენდოთელიუმის, კაპილარებისა და ფიბრობლასტების პროლიფერაციის საფუძველზე. რაც შეეხება თვითონ ვენას, რომელიც მდებარეობდა ჭრილობის შეხორცების კასკადის ეპიცენტრში, სამკურნალო პრეპარატების ზემოქმედებით იცვლებოდა მისი კედლის დაჭიმულობა

უმჯობესდებოდა სისხლძარღვის შინაგანი კვების პირობები, რაც თავის მხრივ განაპირობებდა ვენის სტრუქტურის შენარჩუნებას. არ შეიმჩნეოდა ვენის კედლის დარღვევა და განლევა, თრომბული მასები ხანგრძლივად არ იფარებოდა ფიბრინული აპკითა და ენდოთელიუმით. ანტიკოაგულაციური თერაპიის ზემოქმედებით (მე-12-16 დღეს) იწყებოდა თრომბოზული მასების გაწოვის პროცესი.

უფრო მოგვიანებით ვადებში 25-30-ე დღისათვის დაზიანების უბანი მთლიანად იფარებოდა ენდოთელიუმით, ხოლო იმ ადგილებში სადაც ხდებოდა თრომბის მიმაგრება კედელთან აღინიშნებოდა დეფექტები. ამ უბანში გამოვლენილი იყო ვენის კედლის თანდათანობითი გაჭიმვა და დანაწიბურება, ხოლო ვენის კედლის დაუზიანებელ ადგილებში აღინიშნებოდა ჰიპერტოფია და შემდგომი დილატაცია.

ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების კონსერვატიული მკურნალობისას მორფოლოგიური კვლევების დინამიკამ გვაჩვენა, რომ მე-2-3 დღეს ინფექციის კერაში ადგილი ჰქონდა ენდოთელიოციტების ნეკროზს. ინფიცირებულ უბანში ვლინდებოდა სისხლძარღვის კედლის შემადგენელი შრეების შეშუპება. შუა და ადვენტიციურ შრეში გამოხატული იყო უჯრედული ინფილტრაცია პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტებით, ლიმფოციტებითა და პლაზმური უჯრედებით.

მიუხედავად ჩატარებული კონსერვატიული მკურნალობისა ფორმირებული კერის უბანში ვლინდებოდა ენდოთელიუმის დეფექტები. მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებელ ქსოვილად, რომელიც თავიდან იყო

ახლადწარმოქმნილი, ხოლო შემდეგ ხდებოდა მისი გაუხეშება. თვითონ ვენა გადაიქცეოდა დახშულ ფიბროზულ ჭიმად.

თრომბოფლებიტის „ასექტიური“ მოდელირების მე-5 ჯგუფის 10 ცხოველიდან არ დაღუპულა არც ერთი.

ინფიცირებული თრომბოფლებიტის მოდელირების მე-6 ჯგუფის 10 ცხოველიდან მიუხედავად ჩატარებული მკურნალობის დაიღუპა 3 (30%). ძირითადი მიზეზი მე-6 ჯგუფის ცხოველების ლეტალობისა იყო პროგრესირებადი პოლიორგანული უკმარისობა, რომლის გამომწვევიც იყო „ანგიოგენური სეფსისი“.

როგორც გვაჩვენა ჰისტოლოგიური კვლევის დინამიკამ ტრანსპლანტირებული სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედები უკვე მე-3 დღიდან ახდენდნენ საკუთარი სინციტიუმის და უჯრედშორისი მატრიქსის ფორმირებას, ამასთან ერთად ხდებოდა ვენის კედლის დაზიანებული ზედაპირის გადაფარვა. ამავე დროს ისინი ახორციელებდნენ მრავალბირთვიანი კუნთოვანი მილაკების ფორმირებას, შემდგომში რომელთა დიფერენცირებაც ხდებოდა კუნთოვანი ბოჭკოების ფენოტიპად.

ტრანსპლანტირებული სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედები ახდენდნენ დაზიანებული ვენის რემოდელირების პროცესის მოდიფიცირებას და აქედან გამომდინარე უზრუნველყოფდნენ ვენის კედლის სისქის შენარჩუნებას.

ზემოთთქმულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედების ტრანსპლანტაცია დაზიანების უბანში განაპირობებს არა მარტო ინტიმის სრულ აღდგენას, არამედ ხორციელდება დაზიანებული სისხლძარღვის ყველა შრის აღდგენა.

როგორც გვაჩვენებს ჩატარებულმა კვლევის შედეგებმა, ცხოველთა მე-6 ჯგუფში, მიუხედავად ჩატარებული კომლექსური მკურნალობისა, რომელიც მოიცავდა როგორც ანტიბიოტიკურ ასევე თრომბოლითიურ და სისხლძარღვის ენდოთელური უჯრედების ტრანსპლანტაციას მკურნალობას, ვლინდებოდა მწვავე ფიბროზული ანთეზა, რომელსაც თან ახლდა ვენის კედლის ნეკროზული უბნების არსებობა, სისხლნაკლებობადა პოლიმორფულუჯრედოვანი ინფილტრაცია. ხშირ შემთხვევებში აღინიშნებოდა აბსცესების ფორმირება. მე-6-8-ე დღეს ვენის კედლის დაზიანების ადგილას აღინიშნებოდა ანთებითი ცვლილებების განვითარება ლეიკოციტარული ინფილტრაციის გამოვლენით.

მე-9-10-ე დღისათვის მკვეთრად გამოხატული ანთების ფონზე შეინიშნებოდა გრანულაციური ქსოვილის განვითარება, რომელიც განლაგებული იყო ვენის კედლის დაზიანებული უბნების პერიფერიაზე

მე-12-14 დღეს ვენის კედლის დაზიანებულ უბნებში შეინიშნებოდა ახლადწარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილის არსებობა, რომელიც განვითარების პროცესში იწვევდა ირგვლივ მდებარე ქსოვილების დეფორმაციას ფიბროზული ნაწიბურით. მოგვიანებით შემაერთებელქსოვილივანი ნაწიბური ხდებოდა უფრო უხეში და აღინიშნებოდა სისხლძარღვის და მის ირგვლივ მდებარე ქსოვილების დაფორმირება. მე-20-25 დღისთვის თრომბის გარდაქმნა ხდებოდა შემაერთებელ ქსოვილად. აქედან გამომდინარე ინფიცირებული ექსპერიმენტული მოდელი არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას ვენის კედელში მიმდინარე ლოკალური რეპარაციული პროცესების

შესასწავლად, ვინაიდან ადრეულ სტადიაში ანთებითი რეაქციის ჩახშობის შემდეგ, ვენის კედლის დაზიანებულ ნაწილში ვითარდებოდა ჭარბი შემაერთებელი ქსოვილი, რომელიც იწვევდა არამარტო ვენის კედლის, არამედ მის გარშემო არსებული ქსოვილების დეფორმაციას. დაზიანებული ვენა განიცდიდა ობტურაციას, მოგვიანებით კი გარდაიქმნებოდა შემაერთებელქსოვილოვან ჭიმად.

ცხოველთა ყველა ჯგუფში როგორც მოდელირების შემდეგ ასევე მკურნალობის პროცესში ვსაზღვრავდით ნაწილობრივ პარციალურ თრომბოპლასტინის დროს **APTT**, ასევე პროთრომბინის დროს **PT**, პროთრომბინის ინდექსს კვიკის მიხედვით **PI** და თრომბინის დროს **TT**. ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე, ჰემოსტაზის მონაცემების მიხედვით შეიქმნა მათემატიკური მოდელი.

ექსპერიმენტული და გამოთვლილი მონაცემების ანალიზის შედეგად შეიძლება დავასკვნათ, რომ , როგორც თრომბის წარმოქმნის ასევე მკურნალობის ყველა პროცესი მიმდინარეობს უფრო სწრაფად „ასეპტიური“ თრომბოფლებიტის მოდელირების პროცესში ვიდრე ინფიცირებულის დროს.

მოწოდებული კომპლექსური– კონსერვატიული და სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით, მკურნალობის ფონზე გამოჯანმრთელების პროცესი მიმდინარეობს ბევრად სწრაფად ვიდრე ტრადიციული მკურნალობის დროს; ასეპტიური“ მოდელირების კომპლექსური– კონსერვატიული და სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური უჯრედების გამოყენებით, სისხლძარღვის აუტოლოგიური ენდოთელური

უჯრედების გამოყენებით, მკურნალობიდან 24-ე დღეს ძირითადი პარამეტრები უბრუნდებოდა პრაქტიკულად ნორმას.

დასკვნა:

1. აქტიური კონსერვატიული მკურნალობის ჩატარების შედეგად ვენის დაზიანებული კედელი მთლიანად იფარებოდა ენდოთელიუმით და მხოლოდ იმ ადგილებში, სადაც თრომბი ვენის კედელს ემაგრებოდა ვლინდებოდა შემაერთებელქსოვილოვანი ნაწიბური. ნაწიბურის ირგვლივ ვენის კედლები განიცდიდნენ ჰიპერტროფიას და დილატაციას.

2. თრომბოფლებიტის “ასეპტიკური” მოდელის პირობებში ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედების ტრანსპლანტაციის შედეგად ხდებოდა ვენის დაზიანებული კედლის სრული აღდგენა. რეპარაციულ რეგენერაციას განიცდიდა არა მარტო ინტიმა, არამედ ვენის კედლის ყველა შრე.

3. ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედები მთლიანად ფარავდნენ ვენის კედლის დაზიანებულ ნაწილს.

4. ტრანსპლანტირებული ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედები აქტიურად მონაწილეობდნენ ვენის კედლის დაზიანებული ნაწილის რემოდელირების პროცესში, რაც ხელს უწყობდა ვენის კედლის ნორმალური სტრუქტურის შენარჩუნებას.

5. ენდოთელური აუტოლოგიური სისხლძარღვთა უჯრედების ტრანსპლანტაცია შესაძლოა მომავალში ეფექტურად გამოყენებულ

იქნას როგორც თრომბოფლებიტების კომპლექსური მკურნალობის ერთერთი შემადგენელი ნაწილი.

6. ინფიცირებული ექსპერიმენტული მოდელი არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას ვენის კედელში მიმდინარე ლოკალური რეპარაციული პროცესების შესასწავლად, ვინაიდან ადრეულ სტადიაში ანთებითი რეაქციის ჩახშობის შემდეგ, ვენის კედლის დაზიანებულ ნაწილში ვითარდებოდა ჭარბი შემაერთებელი ქსოვილი, რომელიც იწვევდა არამართო ვენის კედელის, არამედ მის გარშემო არსებული ქსოვილების დეფორმაციას. დაზიანებული ვენა განიცდიდა ობტურაციას, მოგვიანებით კი გარდაიქმნებოდა შემაერთებელქსოვილოვან ჭიმად.

ლიტერატურა

1. აბზიანიძე გ. ა, მიქაძე ი. შ. ენდოთელური უჯრედების კულტივირების საფუძვლები და სისხლძარღვთა პროტოზების ხელოვნური ენდოთელიზაცია 2002 წ.
2. Абзианидзе Г.А, Микадзе И.Ш, Молдобаева А. К. И др. /Хирургия/ 1989-№ 6, с. 48.
3. Аскерханов Р. П., Шахназаров А.М., Загидов М.З. Флеботромбоз и тромбофлебит в эксперименте. Экспериментальная хирургия, Анестезиология 1975г. №3 ст.23-26.
4. Джавахишвили Н.А. // В кн. Проблемы сосудистой трансплантологии. Тбилиси. 1990. с. 165.
5. Микадзе И.Ш. // Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук// Тбилиси. 1990.

6. Микадзе И.Ш, Абзианидзе Г.А, Инаишвили В.И, Лабадзе Т. С. // В кн.- Актуальные проблемы ангиологии. Ростов на дону. 1989.
7. Сапожникова Л.Р. Изменения эндотелия в условиях организации тромбов. Цитология. 1967г. №5 ст.530-534.
1. Abele-Horn M, Emmerling P, Mann JF. Lemierre's syndrome with spondylitis and pulmonary and gluteal abscesses associated with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Apr;20(4):263-6.
2. Al-Khalidi . A, et al. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model. Ann Thorac Surg 2003;75; 1: 204-209
3. Al-Khalidi A, Al-Sabti H, Galipeau J, Lachapelle K. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in a chronic limb ischemia model. Ann Thorac Surg. 2003 Jan;75(1):204-9.
4. Aoki M, Yasutake M, Murohara T. Derivation of functional endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood mononuclear cells isolated by a novel cell filtration device. Stem Cells. 2004;22(6):994-1002.
5. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. Circ Res. 1999 Aug 6;85(3):221-8.
6. Asahara., T, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. EMBO J 1999; 18: 3964-3972
7. Azizov GA, Dzhumbaev ES, Iulchiev AK. Experience of application of lymphotropic methods in the treatment of lower extremity veins. Klin Khir. 2001 Sep;(9):15-6.

8. Barthelmes L, Chezhian C, Aihaku EK. Deep venous thrombosis and venous thrombophlebitis associated with alprostadil treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Jun;14(3):199-200. Review.
9. Barthelmes L, Chezhian C, Aihaku EK. Deep venous thrombosis and venous thrombophlebitis associated with alprostadil treatment for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Jun;14(3):199-200. Review.
10. Barzilai M. Should the calf veins be examined during ultrasonographic study of the legs in suspected deep vein thrombosis?. *Harefuah.* 1998 Feb 1;134(3):207-12. Review.
11. Bauer SM, Goldstein LJ, Bauer RJ, Chen H, Putt M, Velazquez OC. The bone marrow-derived endothelial progenitor cell response is impaired in delayed wound healing from ischemia. *J Vasc Surg.* 2006 Jan;43(1):134-41.
12. Bauters C, Asahara T, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM. Site-specific therapeutic angiogenesis after systemic administration of vascular endothelial growth factor. *J Vasc Surg.* 1995 Feb;21(2):314-24; discussion 324-5.
13. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension: new clinical observations. *Angiology.* 2004 May-Jun;55 Suppl 1:S1-5.
14. Bettmann MA, Levin DC, Gomes AS, Grollman J, Henkin RE, Hessel SJ, Higgins CB, Kelley MJ, Needleman L, Polak JF, Stanford W, Wexler L, Abbott W, Port S. Sudden onset of cold, painful leg. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology.* 2000 Jun;215 Suppl:101-5.
15. Bihari I. The third venous system of the lower extremity and its clinical significance. *Orv Hetil.* 1999 Oct 3;140(40):2227-30. Hungarian.
16. Brassens S, Chevalier JM, Leblainvaux M. A strange case of phlebitis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2003 Dec;52(6):375-8. French.

17. Cesarone MR, Belcaro G, Ippolito E, Ricci A, Ruffini M, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on transcutaneous PO₂ in venous insufficiency. *Angiology*. 2004 May-Jun;55 Suppl 1:S7-10.
18. Chepelenko GV. Role of the lymphatic system in potentiation of the clinical stages of lower extremity chronic venous insufficiency. *Angiol Sosud Khir*. 2004;10(2):124-7. Review. Russian. No abstract available.
19. Chepelenko GV. Role of the lymphatic system in potentiation of the clinical stages of lower extremity chronic venous insufficiency. *Angiol Sosud Khir*. 2004;10(2):124-7. Review.
20. Cho. H-J, et al. Mobilized endothelial progenitor cells by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerate reendothelialization and reduce vascular inflammation after intravascular radiation. *Circ* 2003;108:2918
21. Cnotliwy M, Gasinska M, Bogucki W, Gutowski P, Sych Z. Verification of the diagnosis of Buerger's disease in outpatients. *Wiad Lek*. 2001;54(7-8):375-9. Polish.
22. Cohen AT, Khushal A. Extended thromboprophylaxis following lower limb arthroplasty: what do the clinical trials mean? *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 2:88-94; discussion 82-3. Review.
23. Cohen AT, Khushal A. Extended thromboprophylaxis following lower limb arthroplasty: what do the clinical trials mean? *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 2:88-94; discussion 82-3. Review.
24. Coleridge Smith P. Saphenous ablation: sclerosant or sclerofoam? *Semin Vasc Surg*. 2005 Mar;18(1):19-24. Review.
25. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 Mar;128(3 Pt 2):358-62. Review. French.
26. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 Mar;128(3 Pt 2):358-62. Review.

27. Dai G, Gertler JP, Kamm RD. The effects of external compression on venous blood flow and tissue deformation in the lower leg. *J Biomech Eng.* 1999 Dec;121(6):557-64.
28. Dai Q, Huang J, Klitzman B, Dong C, Goldschmidt-Clermont PJ, March KL, Rokovich J, Johnstone B, Rebar EJ, Spratt SK, Case CC, Kontos CD, Annex BH. Engineered zinc finger-activating vascular endothelial growth factor transcription factor plasmid DNA induces therapeutic angiogenesis in rabbits with hindlimb ischemia. *Circulation.* 2004 Oct 19;110(16):2467-75. Epub 2004 Oct 11.
29. Daniel KR, Jackson RE, Kline JA. Utility of lower extremity venous ultrasound scanning in the diagnosis and exclusion of pulmonary embolism in outpatients. *Ann Emerg Med.* 2000 Jun;35(6):547-54.
30. De Fabritiis A, Amato A. Ultrasonographic diagnosis of venous thrombosis: color Doppler and power Doppler. *Minerva Cardioangiol.* 2000 Dec;48(12 Suppl 1):21-6.
31. Dietrich CF, Bauersachs RM. Sonographic diagnosis of thrombosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Mar 15;127(11):567-72. Review.
32. Dietrich CF, Bauersachs RM. Sonographic diagnosis of thrombosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Mar 15;127(11):567-72. Review.
33. Dmytriv IV, Kutsyk RV, Henyk SM. Changes in cell adhesion molecules under the influence of surgical treatment in patients with acute thrombophlebitis of the subcutaneous veins in the lower extremities. *Klin Khir.* 2003 Aug;(8):35-7.
34. Duan J, Murohara T, Ikeda H, Katoh A, Shintani S, Sasaki K, Kawata H, Yamamoto N, Imaizumi T. Hypercholesterolemia inhibits angiogenesis in response to hindlimb ischemia: nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III370-6.
35. Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T, Shimada T, Imaizumi T. Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to

- hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Dec;20(12):2579-85.
36. Eggum R, Lie B, Stavits P. Phlegmasia cerulea dolens as the initial symptom of abdominal aortic aneurysm. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1999 Dec 10;119(30):4460-1.
37. El Oakley RM, Seow KK, Tang TP, Kok CW, Teh M, Lim YT, Lim SK. Whole bone marrow transplantation induces angiogenesis following acute ischemia. *Redox Rep.* 2002;7(4):215-8.
38. Esato K et al. Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease. *Cell Transplant* 2002; 11; 8: 747-752
39. *Eur Radiol.* 2001;11(1):102-12. Review.
40. Fimmano A, Bottazzi EC, Cirillo C, Tammaro P, Casazza D. Giant atypical muscle-involving lipoma of the right thigh: a case report and review of the literature. *Chir Ital.* 2005 Nov-Dec;57(6):773-7. Review. Italian.
41. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Seasonal variations of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. *Thromb Res.* 2002 Apr 15;106(2):97-100.
42. Friedli S, Mahler F. Venous and lymphatic reasons for edema--the swollen leg from the angiologist's point of view. *Ther Umsch.* 2004 Nov;61(11):643-7. Review. German.
43. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, Weissman NJ, Leon MB, Epstein SE, Kornowski R. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2001 May;37(6):1726-32.
44. Garg K, Kemp JL, Wojcik D, Hoehn S, Johnston RJ, Macey LC, Baron AE. Thromboembolic disease: comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Oct;175(4):997-1001.

45. Giannadakis K, Gehling H, Sitter H, Achenbach S, Hahne H, Gotzen L. Is a general pharmacologic thromboembolism prophylaxis necessary in ambulatory treatment by plaster cast immobilization in lower limb injuries? *Unfallchirurg*. 2000 Jun;103(6):475-8.
46. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 Oct;116(4):903-8.
47. Goffin V, Hermanns-Le T, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. How I explore ... an enlarged red leg. *Rev Med Liege*. 2004 Mar;59(3):155-7. Review. French.
48. Goffin V, Hermanns-Le T, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. How I explore ... an enlarged red leg. *Rev Med Liege*. 2004 Mar;59(3):155-7. Review.
49. Grebe MT. Compression sonography for the exclusion of deep vein thrombosis: can I trust my eyes? *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):206-7. No abstract available.
50. Hasebe. H, et al. Therapeutic angiogenesis by autologous transplantation of bone-marrow cells in a patient with progressive limb ischemia due to arteriosclerosis obliterans: a case report. *J Cardiol* 2004; 43; 4: 179-183
51. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1615-22. Epub 2004 Mar 22.
52. Hershey JC, Baskin EP, Glass JD, Hartman HA, Gilberto DB, Rogers IT, Cook JJ. Revascularization in the rabbit hindlimb: dissociation between capillary sprouting and arteriogenesis. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):618-25.
53. Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, Inoue S, Zhao Q, Kitamoto S, Sata M, Ichiki T, Takeshita A, Egashira K. Gene transfer of stromal cell-derived

- factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2454-61. Epub 2004 May 17.
- 54.Higashi. Y, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circ* 2004; 109: 1215-1218
- 55.Hirata. K, et al. Autologous bone marrow cell implantation as therapeutic angiogenesis for ischemic hindlimb in diabetic rat model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284; 1: H66-70
- 56.Hisatome T, Yasunaga Y, Yanada S, Tabata Y, Ikada Y, Ochi M. Neovascularization and bone regeneration by implantation of autologous bone marrow mononuclear cells. *Biomaterials*. 2005 Aug;26(22):4550-6. Epub 2005 Jan 11.
- 57.Hopkins SP, Bulgrin JP, Sims RL, Bowman B, Donovan DL, Schmidt SP. Controlled delivery of vascular endothelial growth factor promotes neovascularization and maintains limb function in a rabbit model of ischemia. *J Vasc Surg*. 1998 May;27(5):886-94; discussion 895.
- 58.Huang . PP, et al. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Thromb Haemost* 2004; 91: 606-609
- 59.Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, Fujiyama S, Amano K, Mori Y, Kojima H, Iwasaka T. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):2019-25.
- 60.Iba. O, et al. Angiogenesis is by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circ* 2002; 106: 2019-2025

61. Ikeda Y, Fukuda N, Wada M, Matsumoto T, Satomi A, Yokoyama S, Saito S, Matsumoto K, Kanmatsuse K, Mugishima H. Development of angiogenic cell and gene therapy by transplantation of umbilical cord blood with vascular endothelial growth factor gene. *Hypertens Res.* 2004 Feb;27(2):119-28.
62. Ikenaga S, et al. Autologous bone marrow implantation induced angiogenesis and improved deteriorated exercise capacity in a rat ischemic hindlimb model. *J Surg Res* 2001; 96: 277-283
63. Ikenaga S, Hamano K, Nishida M, Kobayashi T, Li TS, Kobayashi S, Matsuzaki M, Zempo N, Esato K. Autologous bone marrow implantation induced angiogenesis and improved deteriorated exercise capacity in a rat ischemic hindlimb model. *J Surg Res.* 2001 Apr;96(2):277-83.
64. Imada T, Tatsumi T, Mori Y, Nishiue T, Yoshida M, Masaki H, Okigaki M, Kojima H, Nozawa Y, Nishiwaki Y, Nitta N, Iwasaka T, Matsubara H. Targeted delivery of bone marrow mononuclear cells by ultrasound destruction of microbubbles induces both angiogenesis and arteriogenesis response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Oct;25(10):2128-34. Epub 2005 Jul 28.
65. Irie H, Tatsumi T, Takamiya M, Zen K, Takahashi T, Azuma A, Tateishi K, Nomura T, Hayashi H, Nakajima N, Okigaki M, Matsubara H. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation.* 2005 Mar 29;111(12):1523-9.
66. Ishii S, Koyama H, Miyata T, Nishikage S, Hamada H, Miyatake S, Shigematsu H. Appropriate control of ex vivo gene therapy delivering basic fibroblast growth factor promotes successful and safe development of collateral vessels in rabbit model of hind limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2004 Mar;39(3):629-38.

67. Ivanov AV, Sakharov AB. Prophylaxis and treatment of phlebothrombosis of deep veins of the lower extremities. *Khirurgiia (Mosk)*. 2004;(1):4-7.
68. Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Ishibashi-Ueda H, Yamagishi M, Miyatake K, Matsumoto T, Kitamura S, Kangawa K. Adrenomedullin enhances angiogenic potency of bone marrow transplantation in a rat model of hindlimb ischemia. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):356-62. Epub 2005 Jan 17.
69. Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, Kangawa K, Kitamura S. Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res*. 2005 Jun 1;66(3):543-51. Epub 2005 Mar 2.
70. Jazayeri S, Tatou E, Cheynel N, Becker F, Brenot R, David M. A spontaneous rupture of the external iliac vein revealed as a phlegmasia cerulea dolens with acute lower limb ischemia: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2002 May;35(5):999-1002. Review.
71. Jazayeri S, Tatou E, Cheynel N, Becker F, Brenot R, David M. A spontaneous rupture of the external iliac vein revealed as a phlegmasia cerulea dolens with acute lower limb ischemia: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2002 May;35(5):999-1002. Review.
72. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Amano K, Iba O, Imada T, Iwasaka T. Improvement of collateral perfusion and regional function by implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Nov 1;22(11):1804-10. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jan;24(1):212.
73. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y, Ozono R, Masaki H, Mori Y, Iba O, Tateishi E, Kosaki A, Shintani S, Murohara T, Imaizumi T, Iwasaka T. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional

- function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):1046-52.
74. Kaufman JL. Bilateral forefoot gangrene secondary to Lemierre's disease. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2001 Jul-Aug;91(7):381.
75. Kawamoto A, Asahara T, Losordo DW. Transplantation of endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Cardiovasc Radiat Med*. 2002 Jul-Dec;3(3-4):221-5. Review.
76. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, Silver M, Ma H, Kearney M, Isner JM, Asahara T. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5):634-7.
77. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, Uchida S, Masuo O, Iwaguro H, Ma H, Hanley A, Silver M, Kearney M, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for
78. Keidar S, Pappo I, Shperber Y, Orda R. Cecal diverticulitis: a diagnostic challenge. *Dig Surg*. 2000;17(5):508-12.
79. Kennedy PT, Loan W, Buckley M, Rice P, Hanley P. Early experience using duplex ultrasonography in the diagnosis of deep venous thrombosis; a prospective evaluation. *Ulster Med J*. 1999 Nov;68(2):59-63.
80. Khamitov FF, Temiriaev SM, Matochkin EA. Repair of infrarenal abdominal aorta in patient with aortic aneurysm and cava-filter thrombosis. *Angiol Sosud Khir*. 2003;9(4):122-3. Russian.
81. Korber T, Petzsch M, Placke J, Ismer B, Schulze C. Acute thrombosis of pelvic and leg veins in agenesis of the renal segment of the inferior vena cava, *Z Kardiol*. 2001 Jan;90(1):52-7. German.
82. Kubota Y, Kishi K, Satoh H, Tanaka T, Nakajima H, Nakajima T. Transplanted endothelial progenitor cells augment the survival areas of rat dorsal flaps. *Cell Transplant*. 2003;12(6):647-57.

83. Kudo.FA, et al. Autologous transplantation of peripheral blood endothelial progenitor cells (CD34+) for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol* 2003; 22; 344-348
- 84.Leger P, Paoli-Cazanave G, El Hajj L, Chabbert V, Otal P, Rousseau H, Boccalon H, Joffre F. The lower limb of elderly patients (venous and arterial diseases). *J Radiol*. 2003 Nov;84(11 Pt 2):1869-76; quiz 1877-9. Review. French.
- 85.Leger P, Paoli-Cazanave G, El Hajj L, Chabbert V, Otal P, Rousseau H, Boccalon H, Joffre F. The lower limb of elderly patients (venous and arterial diseases). *J Radiol*. 2003 Nov;84(11 Pt 2):1869-76; quiz 1877-9. Review.
- 86.Lin GS, Lu JJ, Jiang XJ, Li XY, Li GS. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells improved heart function after myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin*. 2004 Jul;25(7):876-86.
- 87.Liu C, Sun Z, Du X, Chen X, Feng J, Jia B. Implantation of endothelial progenitor cells into laser-induced channels in rat ischemia hindlimb augments neovascularization. *Ann Vasc Surg*. 2005 Mar;19(2):241-7.
- 88.Liu WL, Yin BL, Yu FL, Hu YR, Chen XF. Augmentation of revascularization by implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in a rat ischemic hind limb model. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004 Oct;29(5):572-6.
- 89.Lopez-Beret P, Pinto JM, Romero A, Orgaz A, Fontcuberta J, Oblas M. Systematic study of occult pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2001 Mar;33(3):515-21.
- 90.Lucia MA, Ely EW. Images in clinical medicine. Superficial thrombophlebitis. *N Engl J Med*. 2001 Apr 19;344(16):1214. No abstract available.
- 91.Luczaj W, Palczewski D. Pertrochanteric fractures of the femur in patient with thrombophlebic crural ulcerations of the legs in the course of 50 years. *Pol Merkuriusz Lek*. 2000 Feb;8(44):102-4.

92. Mallat Z, Silvestre JS, Le Ricousse-Roussanne S, Lecomte-Raclet L, Corbaz A, Clergue M, Duriez M, Barateau V, Akira S, Tedgui A, Tobelem G, Chvatchko Y, Levy BI. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates ischemia-induced neovascularization in mice hindlimb. *Circ Res*. 2002 Sep 6;91(5):441-8.
93. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, Andreozzi GM, Prandoni P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica*. 2002 May;87(5):523-7.
94. Matsubara. H. Therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia using autologous bone marrow cell transplantation. *Nippon Naika Gakkai Zasshi (japan)* 2003; 10; 92; 5: 877-883
95. Matsui. K, et al. Therapeutic angiogenesis by transplantation of autologous bone marrow and peripheral blood mononuclear cells in patients with peripheral arterial disease. *Int J Angiol* 2003; 12; 3: 155-161
96. Melikian N, Bingham J, Goldsmith DJ. Diabetic muscle infarction: an unusual cause of acute limb swelling in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jun;41(6):1322-6.
97. Molla Olmos E, Marti-Bonmati L, Llombart Ais R, Dosda Munoz R. Prevalence and characteristics of complications of Baker cysts by MRI. *Rev Clin Esp*. 2001 Apr;201(4):179-83.
98. Monsalvo R, Moreno R, Lopez-Medrano F, Costa JR. Fever and left lower limb edema in a 39-year-old man. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004 Feb;22(2):121-2. Spanish. No abstract available.
99. Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, Taiji M, Noguchi H, Takeshita S, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension*. 1999 Jun;33(6):1379-84.

100. Muller-Lisse UL, Muller-Lisse GU, Holzknicht N, Reiser M. Ultrasonography of veins. *Radiologe*. 1998 Jul;38(7):560-9. Review. German.
101. Murohara T, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000; 105: 1527–1536
102. Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, Onitsuka I, Matsui K, Imaizumi T. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2000 Jun;105(11):1527-36.
103. Murohara T. Angiogenesis and vasculogenesis for therapeutic neovascularization. *Nagoya J Med Sci*. 2003 May;66(1-2):1-7. Review.
104. Murohara T. Angiogenic cell therapy. *Nippon Rinsho*. 2003 May;61(5):871-80. Review. Japanese.
105. Murohara T. Therapeutic angiogenesis by autologous cell implantation. *Nippon Rinsho*. 2003 Mar;61(3):485-93. Review.
106. Murohara T. Therapeutic vasculogenesis using human cord blood-derived endothelial progenitors. *Trends Cardiovasc Med*. 2001 Nov;11(8):303-7. Review.
107. Niagara MI, Haider HKh, Ye L, Koh VS, Lim YT, Poh KK, Ge R, Sim EK. Autologous skeletal myoblasts transduced with a new adenoviral bicistronic vector for treatment of hind limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2004 Oct;40(4):774-85.
108. Nicolas C, Reichert-Penetrat S, Granel F, Barbaud A, Schmutz JL. Ultra-late metastasis of melanoma with secondary dissemination along the venous stripping line. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Jan;127(1):60-3. French.
109. Padilla L, Krotzsch E, Schalch P, Figueroa S, Miranda A, Rojas E, Esperante S, Villegas F, de la Garza AS, Di Silvio M. Administration of bone marrow cells into surgically induced fibrocollagenous tunnels induces

- angiogenesis in ischemic rat hindlimb model. *Microsurgery*. 2003;23(6):568-74.
110. Paparella D, Galeone A, Micelli M, Memmola C, de Luca Tuppiti Schinosa L. Early onset of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis after open heart surgery: importance of an early diagnosis and Lepirudin treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004 Mar;15(2):183-5.
111. Perrier A. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. *Hosp Pract (Minneap)*. 1998 Sep 15;33(9):47-50, 53-5. Review.
112. Pesce . M, et al. Myoendothelial differentiation of human umbilical cord blood-derived stem cells in ischemic limb tissues. *Circ Res* 2003; 93: e51
113. Prandoni P, Lensing AW, Prins MR. Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities. *Vasc Med*. 1998;3(1):57-60. Review.
114. Puggioni A, Lurie F, Kistner RL, Eklof B. How often is deep venous reflux eliminated after saphenous vein ablation? *J Vasc Surg*. 2003 Sep;38(3):517-21.
115. Puruhito. Pathophysiology of microcirculation in venous disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;23(2-4):239-42. Review.
116. Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan de Moura L, Michaelis W, Sandri JL, Dietrich-Neto F; CLETRAT Investigators. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2004;114(3):149-53.
117. Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, Magner M, Asahara T, Isner JM. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation*. 1999 Jan 5-12;99(1):111-20.
118. Roldan-Valadez E, Salazar-Landa M, Alva-Lopez LF. Pulmonary thromboembolism associated with glioblastoma multiforme: imaging

- diagnosis of a case and a review of the literature. *Rev Neurol*. 2003 Nov 1-15;37(9):831-6. Review. Spanish.
119. Roldan-Valadez E, Salazar-Landa M, Alva-Lopez LF. Pulmonary thromboembolism associated with glioblastoma multiforme: imaging diagnosis of a case and a review of the literature. *Rev Neurol*. 2003 Nov 1-15;37(9):831-6. Review.
120. Ruehm SG, Zimny K, Debatin JF. Direct contrast-enhanced 3D MR venography. *Eur Radiol*. 2001;11(1):102-12. Review.
121. Ruehm SG, Zimny K, Debatin JF. Direct contrast-enhanced 3D MR venography.
122. Schapira D, Balbir-Gurman A, Nachtigal A, Nahir AM. Suprapatellar pouch rupture in acute gouty arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2001 Sep;3(9):700-1.
123. Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, Schellong SM. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002 Jan;8(1):45-9.
124. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1485-9.
125. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S, Katsuda Y, Ikeda H, Nabeshima Y, Imaizumi T. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1148-55. Epub 2004 Aug 9.
126. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Sasaki K, Duan J, Imaizumi T. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation*. 2001 Feb 13;103(6):897-903.
127. Shintani S, et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circ* 2001; 103: 897-895

128. Shulutko AM, Nagovitsyn ES, Krylov AIu, Lobanova VV, Osmanov EG. Methods of treatment of acute thrombophlebitis of greater saphenous vein. *Khirurgiia (Mosk)*. 2002;(1):8-9.
129. Shval'b PG, Kalinin RE, Egorov AA, Kachinskii AE. Real embologenicity of thromboses of lower extremity veins. *Angiol Sosud Khir*. 2004;10(2):81-3. Russian.
130. Shyu KG, Manor O, Magner M, Yancopoulos GD, Isner JM. Direct intramuscular injection of plasmid DNA encoding angiopoietin-1 but not angiopoietin-2 augments revascularization in the rabbit ischemic hindlimb. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19):2081-7.
131. Silvestre JS, Gojova A, Brun V, Potteaux S, Esposito B, Duriez M, Clergue M, Le Ricousse-Roussanne S, Barateau V, Merval R, Groux H, Tobelem G, Levy B, Tedgui A, Mallat Z. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells in ischemic apolipoprotein E-knockout mice accelerates atherosclerosis without altering plaque composition. *Circulation*. 2003 Dec 9;108(23):2839-42. Epub 2003 Dec 1.
132. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, Zakalik D, Mattson JC. Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2002 Sep;71(1):50-2.
133. Stanke M, Hildebrand HT. Thrombosis in geriatric patients. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 Dec 14;126(50):1417-22. German.
134. Sukharev II, Guch AA, Medvetskii EB, Vlaiikov GG, Beskorovainyi AM. Chronic venous insufficiency of the lower extremities in patients with post-thrombophlebitic syndrome. *Klin Khir*. 2000 Sep;(9):5-7. Russian.
135. Szczesny G, Deszczynski J. The frequency of peri- and postoperative bleeding after prophylactic treatment with enoxapirin in patients with post-traumatic deep vein thrombosis. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 2000;65(4):417-25. Polish.

136. Takagi Y, Omura T, Yoshiyama M, Matsumoto R, Enomoto S, Kusuyama T, Nishiya D, Akioka K, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J. Granulocyte-colony stimulating factor augments neovascularization induced by bone marrow transplantation in rat hindlimb ischemia. *J Pharmacol Sci.* 2005 Sep;99(1):45-51. Epub 2005 Aug 26.
137. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med.* 1999 Apr;5(4):434-8.
138. Tamarat R, Silvestre JS, Le Ricousse-Roussanne S, Barateau V, Lecomte-Raclet L, Clergue M, Duriez M, Tobelem G, Levy BI. Impairment in ischemia-induced neovascularization in diabetes: bone marrow mononuclear cell dysfunction and therapeutic potential of placenta growth factor treatment. *Am J Pathol.* 2004 Feb;164(2):457-66.
139. Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Nakagami H, Yamamoto K, Yamazaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Ther.* 2001 Feb;8(3):181-9.
140. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427–435
141. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Aug 10;360(9331):427-35.

142. Teiji.O. Treatment for limb ulcer with severe ischemia: therapeutic angiogenesis by autologous transplantation of bone-marrow. *Wound Repair Regen.* 2004; 12; 1: A5 (abstract)
143. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells. *Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2511-6. Epub 2003 Oct 27. Erratum in: *Circulation.* 2005 Apr 5;111(13):1718.
144. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, Bui F, Martini R, Rosso F, Andreozzi GM. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg.* 1999 Dec;30(6):1113-5.
145. Waeckel L, Mallat Z, Potteaux S, Combadiere C, Clergue M, Duriez M, Bao L, Gerard C, Rollins BJ, Tedgui A, Levy BI, Silvestre JS. Impairment in postischemic neovascularization in mice lacking the CXCR3 chemokine receptor 3. *Circ Res.* 2005 Mar 18;96(5):576-82. Epub 2005 Feb 17.
146. Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res.* 2002 Jun;38(3):63-74.
147. Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP. Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1999 Sep;62(1):44-8. Review.
148. West WM, Brady-West D. Ultrasonography of the lower limbs for deep vein thrombosis at the University Hospital of the West Indies. A five-year analysis. *West Indian Med J.* 2002 Mar;51(1):35-6.
149. Xu HX, Li GS, Jiang H, Wang J, Lu JJ, Jiang W, Qian HY, Jiang XJ, Li XY, Li JJ, Liu WH. Implantation of BM cells transfected with phVEGF165 enhances functional improvement of the infarcted heart. *Cytotherapy.* 2004;6(3):204-11.

150. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, Bosch-Marce M, Masuda H, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1322-8.
151. Yang . C, et al. Transplantation of cord blood endothelial progenitor cells ameliorates limb ischemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83; 16: 1437-1441
152. Yang C, Zhang ZH, Lu SH, Yang RC, Qian GQ, Han ZC. Transplantation of cord blood endothelial progenitor cells ameliorates limb ischemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003 Aug 25;83(16):1437-41. Chinese.
153. Yokoyama S, Fukuda N, Li Y, Hagikura K, Takayama T, Kunimoto S, Honye J, Saito S, Wada M, Satomi A, Kato M, Mugishima H, Kusumi Y, Mitsumata M, Murohara T. A strategy of retrograde injection of bone marrow mononuclear cells into the myocardium for the treatment of ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Jan;40(1):24-34. Epub 2005 Nov 4.
154. Yoshida . M, Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia. *Eur Surg Res* 2003; 35: 86-91
155. Yoshida M, Horimoto H, Mieno S, Nomura Y, Okawa H, Nakahara K, Sasaki S. Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia. *Eur Surg Res*. 2003 Mar-Apr;35(2):86-91.
156. Yuwono HS. Diagnosis and treatment in the management of chronic venous insufficiency. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;23(2-4):233-7. Review.
157. Yuwono HS. Diagnosis and treatment in the management of chronic venous insufficiency. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;23(2-4):233-7. Review.

158. Zhang HK, Zhang N, Wu LH, Jin W, Li M, Feng H, Zhao HG, Chen XD, Yang CH. Therapeutic neovascularization with autologous bone marrow CD34+ cells transplantation in hindlimb ischemia. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2005 Oct 1;43(19):1275-8.
159. Zhang S, Guo J, Zhang P, Liu Y, Jia Z, Ma K, Li W, Li L, Zhou C. Long-term effects of bone marrow mononuclear cell transplantation on left ventricular function and remodeling in rats. *Life Sci*. 2004 Apr 23;74(23):2853-64.
160. Ziubritskii NM, Arseniuk VV, Bartosh AN, Boiko DI. Performance of segmental vein surgery in patients with acute thrombophlebitis of the varicose veins of the lower extremities. *Klin Khir*. 2000 Dec;(12):60. Russian.