

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

შინაგანი მედიცინა



ეკატერინე ლაბაძე

ანემიის, ანთების და ჰემორეოლოგიური პარამეტრების დინამიკა კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში (ოპერაციის შემდგომ პერიოდში სპლენექტომიით და მის გარეშე)

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

თბილისი 2022

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY

**Dynamics of anemia, inflammation and hemorrheologic parameters in patients with
gastric cancer (with or without splenectomy in the postoperative period)**

DISSERTATION THESIS

For the Academic degree of Ph.D. In Medicine

Ekaterine Labadze



Tbilisi

2022

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის შინაგან დაავადებათა N3 დეპარტამენტში და ა(ა)იპ ნიუ ვიჟენ საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ნუგზარ ნარსია- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ-ის შინაგან დაავადებათა N3 დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი.

ალექსანდრე ცალუღელაშვილი- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი, საქართველოს ეროვნული პრემიის ლაურიატი.

თემის კონსულტანტი რეოლოგიის მიმართულებით:

მაია მანჭკავა- მედიცინის აკადემიური დოქტორი; პროფესორი; ბერიტაშვილის სახელობის ბიომედიცინის ექსპერიმენტული ცენტრი, თბილისი, საქართველო.

ექსპერტები:

ნუგზარ ფარღალავა- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ-ის პროფესორი.

ირინა ანდრონიკაშვილი- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ-ის პროფესორი.

მიხეილ შავდია- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, თსსუ-ის ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი, საქართველოს ეროვნული პრემიის ლაურიატი.

დისერტაციის წინასწარი განხილვა (აპრობაცია) ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის შინაგან დაავადებათა N3 დეპარტამენტის, გერიატრიის დეპარტამენტის, საქართველოს კარდიოლოგთა ასოციაციის და ივანე ბერიტაშვილის სახელობის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის რეოლოგიისა და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების დეპარტამენტის გაერთიანებული სხდომაზე (27 აპრილი , 2022 წელი, ოქმი N5).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზირი, 29).

დისერტაციის საჯარო დაცვა შედგება 2022 წლის 11 ოქტომბერს 16 სთ-ზე.

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში (თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ., 33).

The study was performed at Department of Internal Medicine N3 Tbilisi State Medical University, New vision University Hospital.

Supervisors:

Nugzar Narsia - Dr.Med.Sci., PhD, Professor at the Department of Internal Medicine N3, Tbilisi State Medical University.

Alexsandre Ttsalugelashvili - Dr.Med.Sci., PhD; Academician of the Academy of Medical Sciences, State Prize Laureate, Tbilisi, Georgia.

Rheology consultant:

Maia Mantskava- Dr. Med. Sci., PhD; Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia.

Exsperts:

Nugzar Parghalava - Dr.Med.Sci., PhD, Professor TSMU.

Irine Andronikashvili- Dr.Med.Sci., Professor TSMU.

Mikheil Shavdia - Dr.Med.Sci. PhD; Professor at the Department of Oncology Tbilisi State Medical University, State Prize Laureate, Tbilisi, Georgia.

Preliminary discussion on the thesis (approbation) was held at the extended Session of the Department of Internal Medicine N3, Department of Geriatrics Tbilisi State Medical University, Georgian Society of Cardiology and Department of Rheology and Diagnostic-Analytical Services of Ivane Beritashvili Experimental Biomedicine Center (27. Apr. 2022, Protocol No. 5).

Full version of the dissertation can be found in the library of Tbilisi State Medical University (29, Vazha-Pshavela Ave., Tbilisi).

The public defense of the dissertation will take place on 11 Oct, 2022, at 4-PM Tbilisi State Medical University (33, Vazha-Pshavela Ave., Tbilisi).

სარჩევი

1. შესავალი -----	9
1.1. პრობლემის აქტუალობა -----	10
1.2. სამეცნიერო სიახლე -----	14
1.3. კვლევის მიზანი და ამოცანები -----	18
2. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	19
2.1. რეოლოგია-----	19
2.1.1 ერითროციტების აგრეგაცია-----	21
2.1.2 ერითროციტების აგრეგაციის გამოკვლევის მეთოდები-----	31
2.2 ანემია-----	33
2.3 ანთება-----	37
2.4 კუჭის კიბოს ქირურგიული მენეჯმენტი-----	42
2.4.1 D1/D2/D3 ლიმფოდისექცია-----	44
2.5 სპლენექტომია-----	49
3. კვლევის მასალა და მეთოდები: -----	51
3.1 კვლევის დიზაინი -----	54
3.2. კვლევის მეთოდები -----	57
4. კვლევის შედეგები -----	61
5. შედეგების სარწმუნოების დამადასტურებელი კრიტერიუმების აღწერა-----	63
6. კვლევის შედეგების განხილვა და ანალიზი -----	65
7. მიღებული სამეცნიერო დასკვნები -----	69

8. შედეგების სამეცნიერო თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა -----	70
9. კვლევის შედეგების გაშუქება-----	72
10. ილუსტრაციები -----	76
11. გამოყენებული ლიტერატურა -----	95
12. ნაშრომის ანოტაცია ინგლისურ ენაზე -----	111

1.შესავალი

თანამედროვე მედიცინაში აქტუალურია, პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტების ეფექტური მართვა, სხვადასხვა პროფილის ექიმების სინქრონული ჩართულობით. კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების, პოსტოპერაციული პერიოდის სწორ მართვას ერთერთი განსაკუთრებული ადგილი უკავია ოპერაციის შემდგომი გართულებებისა და სიკვდილობის მაჩვენებლების შემცირებაში. მისი მიზანია რაც შეიძლება სწრაფად და ეფექტურად აღადგინოს და გააუმჯობესოს ორგანიზმის ფუნქციური შესაძლებლობები. პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტების სწორი რეაბილიტაცია მოიცავს ქირურგიულ გართულებებთან ერთად, ან მათ გარეშე, ისეთი პათოლოგიური პროცესების დროულ დიაგნოსტიკას და ეფექტურ მართვას, რომლებიც ხშირად გვხვდება დროის ამ მონაკვეთში. კერძოდ, ანთეზა და ანემია რომლებიც შეიძლება მიმდინარეობდეს როგორც იზოლირებულად ასევე ერთდროულად, მაგრამ ყოველთვის ჰემორეოლოგიური პარამეტრების ჩართულობით. სისხლის რეოლოგიური პარამეტრები განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ორგანოების, ქსოვილებისა და სხეულის სისტემების ნორმალურ ფუნქცირებაში. ჰემორეოლოგიური დარღვევები წარმოადგენს ერთის მხრივ ცალკეულ პათოლოგიას და მეორე მხრივ, აქტიურად მონაწილეობს ანემიის და ანთეზის ჩამოყალიბებაში, მიუხედავად იმისა, ანთეზა ან ანემია ვითარდება იზოლირებულად თუ კომპლექსურად. კვლევა ღირებულია კუჭის კიბოს გართულებების შესწავლის მექანიზმების და პოსტოპერაციული პერიოდის დამძიმების თავიდან აცილების თვალსაზრისით. თუ განვიხილავთ ანთეზის, ანემიის და ჰემორეოლოგიური პარამეტრების ერთდროულ შესწავლას, როგორც მრავალფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის მოდელს, ჩვენს მიერ დაგეგმილი სისტემის დანაწევრება და მიზეზთა იდენტიფიკაცია, სისტემის შემადგენელ ნაწილებს შორის კავშირის დადგენის საშუალებას მოგვცემს. ეს კი მნიშვნელოვანია ფუნდამენტური და პრაქტიკული ბიომედიცინის, შინაგანი მედიცინის, ონკოლოგიის და ზოგადი ქირურგიისათვის(19;20;47;187).

1.1 პრობლემის აქტუალობა

კუჭის კიბო წარმოადგენს აქტუალურ, მრავალკომპონენტთან ბიოსამედიცინო საკითხს. პირველი მნიშვნელოვანი სტატისტიკური ანალიზი კიბოს შემთხვევების და სიკვდილობის შესახებ იტალიაში მოიპოვება. კერძოდ, ვერონაში სადაც 1760-1839 წლებში შეგროვებული მონაცემების მიხედვით, კუჭის კიბო მოიხსენიება როგორც ყველაზე გავრცელებული და ლეტალური კიბო(41; 46; 49). იგი დღემდე რჩება ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ავთვისებიან დაავადებად, რომელსაც განსხვავებული გეოგრაფიული, ეთნიკური და სოციალურ-ეკონომიკური გავრცელება ახასიათებს. აშშ- ში ყოველწლიურად 22,220 პაციენტის დიაგნოსტირება ხდება, რომელთაგან 10,990 სიკვდილით მთავრდება(41;43;48). მიუხედავად იმისა რომ, ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, კუჭის კიბოს გავრცელება და სიკვდილობა მნიშვნელოვნად შემცირდა მსოფლიოში, კერძოდ 1930წლიდან(თარიღი უკავშირდება მაცივრებში ფრეონის დამატებას და შედეგად მის მასიურ საყოფაცხოვრებო გამოყენებას) აშშ, დაფიქსირდა დაავადების მაჩვენებლების კლება და ბოლო 20 წლის განმავლობაში აღინიშნება დაავადების პროგნოზული გაუმჯობესება, რაც ძირითადად განპირობებულია კომპლექსური მიდგომით, ქირურგიული ჩარევის, პრე და პოსტოპერაციული პერიოდის გაუმჯობესებული მართვით. კუჭის კიბოს შემთხვევების შემცირების მიუხედავად, ყოველწლიურად იზრდება ახალი შემთხვევების აბსოლუტური რაოდენობა, მსოფლიოს მოსახლეობის მასიურად დაბერების გამო. გარდა ამისა, გაურკვეველი მიზეზების გამო, ბოლო წლებში კიბოს გავრცელების შემცირების ტენდენცია შეიცვალა ახალგაზრდა პაციენტებში, არაკარდიული კიბოს შემთხვევების მატებით. ამდენად, კუჭის კიბო კვლავაც შესაძლოა გახდეს კიბოს და კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის მატების მნიშვნელოვანი მიზეზი უახლოეს მომავალში. შესაბამისად, პრობლემას აქტუალობა არ დაუკარგავს მსოფლიოში და მით უფრო საქართველოში. ონკოლოგიური დაავადებები კვლავ რჩება მაღალი სიკვდილიანობის ძირითად

მიზეზად. კიბოს კვლევის მსოფლიო ორგანიზაციის (www.wcrf.org/cancer-statistics/cancer-facts/stomach-cancer) 2018 წლის მონაცემებით კუჭის კიბო, ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის, გავრცელების მიხედვით მე-5 ადგილს იკავებს ფილტვის, ძუძუს, კოლორექტული და პროსტატის კიბოს შემდეგ და მე-4 ადგილზეა სიკვდილობის გამომწვევ ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის (<https://www.wcrf.org/dietandcancer/stomach-cancer/>. კუჭის კიბოს შემთხვევების 70% მეტი (677 000) განვითარებად ქვეყნებზე მოდის და ორჯერ მაღალია კაცებში (456 000) ქალებთან (221 000) შედარებით. სიკვდილობის მაჩვენებელი, გავრცელების შესაბამისად, ყველაზე მაღალი არის აღმოსავლეთ აზიაში (24 შემთხვევა 100.000 მამაკაცზე და 9,8 შემთხვევა 100.000 ქალზე) და ყველაზე დაბალი ჩრდილოეთ ამერიკაში (2,8 და 1,5 შესაბამისად) (45;50;53;56).

პრობლემა აქტუალურია საქართველოსთვისაც, სადაც ავადობის და სიკვდილიანობის მაჩვენებლები კიდევ უფრო მნიშვნელოვნად მაღალია(204;218). საქართველოში სიმსივნეების დისპანსერული აღრიცხვიანობის სისტემის მოშლამ გამოიწვია ავთვისებიანი სიმსივნეების შესახებ სტატისტიკური მონაცემების უზუსტობა და მათი გავრცელების რეალური სურათის დამახინჯება. 2015 წლის 1 იანვრიდან საქართველოში ამოქმედდა კიბოს პოპულაციური რეგისტრი, რითაც მიშვნელოვნად გაუმჯობესდა შესაბამისი მონაცემების დამუშავება და გაიზარდა სტატისტიკური მონაცემების სანდოობა (https://idfi.ge/ge/availability_of_oncology_treatment_in_georgia).

კერძოდ, 2014 წლამდე არსებული სტატისტიკა წარმოადგენს შეფასებით მონაცემებს, ხოლო 2015 წლიდან ეყრდნობა რეგისტრირებულ მონაცემებს. აგრერირებული სტატისტიკით 2015 წელს საქართველოში ავთვისებიანი ახალი წარმონაქმნის 140 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა ასი ათას მოსახლეზე, ამასთან, დაბალია 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი. პაციენტთა 30%-ზე ნაკლები ცოცხლობს დიაგნოზის დადასტურებიდან 5 წლის მანძილზე ან უფრო დიდხანს. მაღალი სიკვდილიანობისა

და დაბალი გადარჩენის მაჩვენებლების ძირითად მიზეზს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ კიბოს შემთხვევების დაახლოებით 60%-ის დიაგნოსტიკა მესამე და მეოთხე სტადიაზე ხდება, რისი მიზეზიც კომპლექსურია(204;218).

კუჭის კიბოს ქირურგიული გზით მკურნალობა დღემდე ითვლება მკურნალობის ძირითად მეთოდად(161;169; 171; 182). სიცოცხლის გახანგრძლივების და მისი ხარისხის გაუმჯობესების თვალსაზრისით დროულ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობის სწორ ტაქტიკასთან ერთად, უმნიშვნელოვანესია პოსტოპერაციული პერიოდის ეფექტური მართვა და ისეთი გართულებების თავიდან აცილება როგორცაა ანთება, ანემია რიმლებიც ყოველთვის ჰემორეოლოგიური პარამეტრების ჩართულობით მიმდინარეობს. კუჭის კიბოს ქირურგიული მენეჯმენტი განსხვავებულია აშშ, ევროპასა და აზიის ქვეყნებში(192;179; 198;200). ვინაიდან კუჭის კიბო ხასიათდება ლიმფურ ჯირკვლებში გავრცელების მაღალი ტენდენციით, გაფართოებული ლიმფოდისექცია (D2) მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდად არის მიჩნეული იაპონიასა და სამხრეთ კორეაში კუჭის კიბოს ორივე (ადრეული და გავრცელებული) ფორმის დროს. აშშ და ევროპის ქვეყნებში კი უპირატესობა ლიმიტირებული ლიმფოდისექციას (D1) ენიჭება(202;195;168;). მიუხედავად იმისა, რომ აშშ და ჩრდილოეთ ევროპა მიჩნეულია მედიცინის და მეცნიერების განვითარების ლიდერ ქვეყნებად და მათთვის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მედიცინა წარმოადგენს კლინიკური პრაქტიკის ქვაკუთხედს, აღმოსავლეთს, აზიის ქვეყნებს გააჩნიათ კუჭის კიბოს მკურნალობის ბევრად მეტი პრაქტიკული გამოცდილება. ფაქტია, რომ საკითხი, ლიმფოდისექცია D2/D1 ფორმების (გაფართოებული თუ ლიმიტირებული) უპირატესობის შესახებ, დღემდე კამათის საგანია, მიუხედავად მრავლად ჩატარებული რანდომული, დაკვირვებითი თუ რეტროსპექტული კვლევებისა(194; 195; 185; 177).

ოპერაციული მაშტაბის კიდევ უფრო გაფართოებას სპლენექტომიის სახით (D2+S) გააჩნია კონკრეტული სამედცინო ჩვენება(171; 194; 168). კერძოდ, იაპონიის კუჭის

კიბოს მართვის (JGTG) 2011 წლის გაიდლაინის მიხედვით(203;217), ლიმფოდისექცია სპლენექტომიით(D2+S) ნაჩვენებია კუჭის კიბოს გავრცელებული მეტასტაზებით ელენთის კარის მე-11 და მე-10 რეგიონის ლიმფურ ჯირკვალეებსა და კუჭის დიდ სიმრუდეზე სიმსივნის ინვაზიის დროს(171;167). საინტერესო და აქტუალურია კვლევა ამ მიმართულებით, რადგან მრავალი საკვანძო საკითხი ჯერაც არ არის ბოლომე შესწავლილი. ბოლომდე არ არის ცნობილი, თუ რატომ ხდება არაონკოლოგიურ პაციენტებში ელენთის (საკმაოდ მრავალფეროვანი ფუნქციის მქონე ორგანოს) ექტომიის შემდეგ, პაციენტები არამართო ჩვეულებრივ ცხოვრებას უბრუნდებიან, არამედ მათი მდგომარეობა უმჯობესდება კიდევ(203;205;206). კერძოდ, იკვლევს და ქრება სიმძიმის შეგრძნება და ტკივილი მარცხენა ფერდქვემა არეში, წყდება ერთროციტების და თრომბოციტების გაძლიერებული დაშლა, სპლენექტომიის შემდეგ, მცირე ხნის განმავლობაში, სისხლში ლეიკოციტების და თრომბოციტების რაოდენობა მკვეთრად იმატებს, თუმცა 2-3 კვირაში ნორმას უბრუნდება. შესაძლოა დიდხანს შეცვლილი დარჩეს ერთროციტების ზომა და ფორმა, მაგრამ პაციენტის ზოგად მდგომარეობაზე ეს არ აისახება(204;209;201). ყოველივე ზემოთქმულის მუხედავად, შეუძლებელია ორგანოს ექტომიამ ორგანიზმში შესაბამისი პათოლოგიური ცვლილებები არ გამოიწვიოს, კიდევ უფრო საინტერესოა, როგორ აისახება სპლენექტომია ონკოლოგიურ პაციენტებში და უშუალოდ პოსტოპერაციულ პერიოდში ანემიის, ანთების და ჰემორეოლოგიური პარამეტრების მიხედვით(2011;2012;214). ანთების მარკერების როლი კუჭის კიბოს დროს შესწავლილ იქნა კორეაში. აღნიშნული კვლევის შედეგად, გასტრექტომიის შემდგომ პერიოდში, პოსტოპერაციული ინფექციური გართულებების ადრეულ და სარწმუნო მაჩვენებლად მიჩნეულ იქნა და უპირატესობა მიენიჭა C-რეაქციულ ცილას, ლეიკოციტებთან - ნეიტროფილებთან და თრომბოციტებთან შედარებით(218;219)

კიბოს მიმდინარეობის დროს, როგორც წესი, აღინიშნება სისხლის დენადობის ცვლილებები, რომელიც გამოიხატება ერთროციტების აგრეგაციის,

დეფორმადობის უნარის, სისხლის ელექტრო ფიზიკური თვისებების, სისხლის პლაზმის დენადობის ელექტრული გამტარობის დარღვევით(14;15;17).
ჰემორეოლოგიური დარღვევები წარმოადგენს ერთის მხრივ ცალკეულ პათოლოგიას, და მეორე მხრივ, აქტიურად მონაწილეობს ანემიის და ანთების ჩამოყალიბებაში, მიუხედავად იმისა ანთება ან ანემია ვითარდება იზოლირებულად თუ კომპლექსურად(2;5;10). სისტემის ამგვარი მანკიერება მოითხოვს კომპლექსურ შესწავლას. შესაბამისად, კვლევა ღირებულია კუჭის კიბოს გართულების შესწავლის მექანიზმების და პოსტოპერაციული პერიოდის დამძიმების თავიდან აცილების თვალსაზრისით. თუ განვიხილავთ ანთების, ანემიის და ჰემორეოლოგიური პარამეტრების ერთდროულ შესწავლას, როგორც მრავალფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის მოდელს, ჩვენს მიერ დაგეგმილი სისტემის დანაწევრება და მიზეზთა იდენტიფიკაცია მოგვცემს სისტემის შემადგენელ ნაწილებს შორის კავშირის დადგენის საშუალებას. ეს კი მნიშვნელოვანია ფუნდამენტური ბიომედიცინის, პრაქტიკული თერაპიისათვის, ონკოლოგიისათვის, ქირურგიისათვის(3;38;155).

1.2 სამეცნიერო სიახლე

კვლევის ინოვაციურობა განპირობებულია კომპლექსური მიდგომით, რომელიც ითვალისწინებს ანთების, ანემიის, ჰემორეოლოგიური პარამეტრების ერთდროულ შეფასებას ოპერაციამდე, ოპერაციის მსვლელობის დროს და პოსტოპერაციულ პერიოდში. ინოვაციურობა იმაშიც გამოიხატება, რომ მიზნის მისაღწევად ჩვენ გამოვიყენეთ ეროვნული, მსოფლიო სამეცნიერო საზოგადოებაში კარგად ცნობილი ქართული მეთოდი "Georgian technique". მეთოდი „Georgian technique" შემუშავებულია ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში, ხოლო შემდგომში მეთოდის ოპტიმიზირება და კომპიუტერიზირება მოხდა რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების დეპარტამენტში, ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში. ეს მეთოდი იძლევა საშუალებას ერთროციტების აგრეგაცია შეფასდეს პირდაპირ და რაოდენობრივად(17;19;

34;28). ასევე სიახლეს წარმოადგენს სისხლის ადების და ზოგადად კვლევის დიზაინი, რომელიც შემუშავებულ იქნა ამ სადისერტაციო ნაშრომის ფარგლებში და პირველად იყო გამოყენებული იმისათვის რომ ერთდოულად შესწავლილიყო ჰემორეოლოგიური პარამეტრები როგორც სისტემურ სისხლის მომოქცევაში, ასევე ლოკალურად, წარმოქმნილი სიმსივნის არეში უშუალოდ ქირურგიული ოპერაციის დროს და ასევე ანთების, ანემიის პარამეტრებთან ერთად დროის სხვადასხვა მონაკვეთში, კერძოდ: ოპერაციამდე 48 საათის , ოპერაციის შემდეგ 48 საათის და საბოლოოდ 2 კვირის შემდეგ. პარამეტრების ერთდროული მონიტორინგი საერთო სისხლის მიმოქცევაში და ლოკალურ დონეზე ითვალისწინებდა სისხლის ადების ახალი ალგორითმის შექმნას. კერძოდ, ოპერაციის დროს ჩვენ მიერ აღებულ იქნა ვენური სისხლი იდაყვის, ელენთის და კუჭ-ელენთის მოკლე ვენიდან, კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტების ორ ჯგუფში (სპლენექტომიით და მის გარეშე). პრობლემის ასეთი განხილვა და ალგორითმი არის ინოვაციური და გვამღევეს საშუალებას მივიღოთ პოსტოპერაციული პერიოდის სწორად მართვისათვის აუცილებელი დამატებითი ინფორმაცია.

ოპერაციით მიღებული შედეგის შენარჩუნება და ავადმყოფის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება დამოკიდებულია პოსტოპერაციული პერიოდის სწორ მართვაზე. ჩვენ პირველად დავადგენთ, თუ რა გავლენას ახდენს სპლენექტომია ჰემორეოლოგიაზე და რა დამატებით ქმედებას საჭიროებს აღნიშნული მდგომარეობა. ჩვენი კვლევა ამ მიმართულებით საშუალებას მოგვცემს ინდივიდუალურად მივუდგეთ პაციენტებს, რაც ეხმაურება მსოფლიო ჯანდაცვის პერსონიფიცირების თანამედროვე მოთხოვნებს. ეს ყოველივე გაზრდის პაციენტის მდგომარეობის შეფასების სიზუსტეს და აქედან გამომდინარე მკურნალობის და პოსტოპერაციული პერიოდის ეფექტურობას.

რეოლოგიური მექანიზმების სწორად გაგების მიზნით კვლევის განმავლობაში გამოიკვეთა აუცილებლობა შეგვესწავლა დამატებითი პარამეტრები, კერძოდ

სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესწავლა სისხლის და რკინის მეტაბოლიზმის ნაკლებად შესწავლილ ელექტროფიზიკურ თვისებებთან (სისხლის ნაკადის ელექტრული გამტარობა) ერთად კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში. სისხლში რკინის რაოდენობა, ისევე როგორც სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებები, განსაზღვრავს სისხლის ნაკადის პროფილს, რამაც არ შეიძლება გავლენა არ იქონიოს რეოლოგიურ სტატუსზე (6;9;10;11).

აღნიშნული საკითხის შესწავლა განხორციელდა ლისაბონის უნივერსიტეტში, სსიპ შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგრანტო დაფინანსებით N PHDF- 21-881 “ რეოლოგიური მექანიზმების როლის დადგენა სისხლის ელექტრო-ფიზიკური თვისებებთან და სისხლში რკინის რაოდენობასთან მიმართებაში კუჭის კიბოს დროს“.

თანამედროვე სამყაროში კუჭის კიბო ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული კიბოა. ამ მხრივ გამონაკლისი არც საქართველო და პორტუგალიაა. მნიშვნელოვანი და აქტუალურია ყველა ფუნდამენტური და გამოყენებითი ნაშრომი, რომელიც ეძღვნება აღნიშნულ საკითხებს (42;44;163;197). სისხლის რეოლოგიური პარამეტრები განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ორგანოების, ქსოვილებისა და სხეულის სისტემების ფუნქცირებაში (13;33,17). სისხლში რკინის რაოდენობა, ისევე როგორც სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებები განსაზღვრავს სისხლის ნაკადის პროფილს, რასაც არ შეუძლია გავლენა არ იქონიოს რეოლოგიურ სტატუსზე (9;10;11;12;14). ონკოლოგიური დაავადებების დროს სისხლის მიმოქცევისა და სისხლის ნაკადის დარღვევას გარკვეული ხასიათი აქვს. ეს ცვლილებები გავლენას ახდენს ტოქსიკური აგენტების ტრანსპორტირებაზე და შესაძლოა ხელი შეუწყოს სიმსივნის გავრცელებას. კუჭის კიბოს მიმდინარეობას ხშირად თან ახლავს ანემია და რკინის მეტაბოლიზმის ცვლილებები. ასევე ცნობილია, რომ კუჭის კიბოს დროს დარღვეულია ერითროციტების აგრეგაცია. ეს არის სისხლის რეოლოგიის დარღვევის საფუძველი. მეორეს მხრივ, სისხლის უჯრედების ელექტროფიზიკური თვისებები

განსაზღვრავს აგრეგაციის პროცესების კინეტიკას, სისხლის შეჩერების სტაბილურობას [6,7], სისხლის სიბლანტეს და სიბლანტის დამოკიდებულებას ათვლის სიჩქარეზე [8,9], სისხლის კოაგულაციის პროცესებს, სისხლძარღვთა თრომბოზს [10;14] და სხვა. ეს ყველაფერი ქმნის სისხლის სითხეს. უჯრედების ელექტრომაგნიტური თვისებები გავლენას ახდენს უჯრედების შეჩერების ნაკადის მახასიათებლებზე. თავის მხრივ, რკინადეფიციტური ანემია მნიშვნელოვნად აუარესებს კუჭის კიბოს მქონე პაციენტების მდგომარეობას და ართულებს სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიას [5,11]. ამავდროულად, ჭარბი რკინა შეიძლება იყოს ჩართული ავთვისებიანი პროცესის განვითარებაში (11;12;13).

ჩვენი ნამუშევარი მიზნად ისახავდა სისხლის რეოლოგიური თვისებების შესწავლას, სისხლის და რკინის მეტაბოლიზმის ნაკლებად შესწავლილ ელექტროფიზიკურ თვისებებთან ერთად კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში. ასეთ მიზეზობრივ კავშირში ეს საკითხი თანამედროვე ლიტერატურაში აქამდე არ განხილულა, ისევე როგორც არ არსებობს ანალოგიური კვლევა კუჭის კიბოს დროს ერითროციტების აგრეგაციის შესწავლისა. ნაშრომის აქტუალობა უპირველეს ყოვლისა ასოცირდება კუჭის კიბოს გავრცელებასთან და მაღალ სიკვდილიანობასთან. სტანდარტულ რუტინულ პარამეტრებთან ერთად, რომლებსაც კუჭის კიბოს მქონე პაციენტები ამოწმებენ, ძალიან საინტერესოა ელექტროფიზიკური თვისებების მონიტორინგი, ასევე ასეთი პაციენტების სისხლში რკინის მეტაბოლიზმის გამოკვლევა. განსაკუთრებით დროული და ღირებულია კვლევა ყველა სფეროში, რომელიც ნათელს მოჰყვანს დაავადების პათოგენეზს, ასევე პრაქტიკულ რეკომენდაციებს მისცემს ონკოლოგებს, ინტერნისტებს, რადიოლოგებს და კლინიკურ რეოლოგებს.

1.3 კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ანთების, ანემიის და ჰემორეოლოგიური მახასიათებლების დინამიკის შესწავლა სპლენექტომიით და სპლენექტომიის გარეშე ჩატარებული კუჭის კიბოს ქირურგიული ოპერაციის დროს.

მიზნის მისაღწევად დავსახეთ კონკრეტული ამოცანები და მათი განხორციელების გზები:

- მეთოდოლოგიური მიმოხილვა და მეთოდის შერჩევა სისხლი ასაღებად სპლენექტომიით და სპლენექტომიის გარეშე მიმდინარე კუჭის კიბოს ოპერაციის დროს, სისხლის აღების დიზაინის შექმნა;
- კლინიკო-ლაბორატორიული კვლევების კალენდარული აღრიცხვა
- სტატისტიკური მეთოდების სწორად შერჩევა, კვლევის შედეგად მიღებული მრავალკომპონენტური დიფერენცირებული მონაცემების ზუსტი დამუშავებისთვის;
- ინფორმირებული თანხმობის შექმნა;
- სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფების შერჩევა;
- შერჩეულ ჯგუფებში ანემის, ანთების და ჰემორეოლოგიური პარამეტრების შეფასება;
- მომაცემების სისტემატიზაცია;
- შედეგებზე დაყრდნობით დასკვნების ფორმირება;
- დისემინაცია, დასკვნების პრაქტიკულ მედიცინაში დანერგვა;
- კვლევითი მდგრადობის განხორციელება.

2.ლიტერატურის მომხილვა

2.1. რეოლოგია

რეოლოგია (ბერძნულიდან rheos - დინება, დინება), მეცნიერებაა ნივთიერების დეფორმაციისა და სითხის შესახებ. რეოლოგია განიხილავს პროცესებს, რომლებიც დაკავშირებულია შეუქცევად ნარჩენ დეფორმაციებთან და სხვადასხვა ბლანტი და პლასტიური მასალების ნაკადთან (არანიუტონის სითხეები, დისპერსირებული სისტემები და ა.შ.), აგრეთვე რეოლოგიის შესწავლის საგანია სტრესის, მოდუნების, დრეკადობის შემდგომი ეფექტის და ა.შ. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, მათი აღწერა და გაანალიზება(29;32;33).

ტერმინი "რეოლოგია" პირველად ამერიკელმა მეცნიერმა ი. ბინგჰემმა შემოიტანა. თუმცა მანამდე დიდი ხნით ადრე უკვე დამკვიდრებული იყო რეოლოგიური დებულებები. ი. ბინგმანის ხელშეწყობით, ტერმინი ოფიციალურად იყო დარეგისტრირებული პლასტიურობის მე-3 კონფერენციაზე, რომელიც იმავდროულად იქცა პირველ საერთაშორისო კონფერენციად რეოლოგიის მიმართულებით. ეს მოხდა 1929 წელს აშშ და ამის შემდგომ აღნიშნული კონფერენცია ტარდება ყოველწლიურად (38;39;40).

რეოლოგია მჭიდროდ არის გადაჯაჭვული ჰიდრომექანიკასთან, დრეკადობის, პლასტიურობისა და ცოცვის თეორიებთან (39;40). მასში ფართოდ გამოიყენება ვისკომეტრიის მეთოდები, სპექტრული ანალიზი, ლაზერული მეთოდები და სხვ. რეოლოგია ეფუძნება ნიუტონის, პუაზეილის, ჰიკის, იუნგოს კანონზომიერებებს, რომელიც შეისწავლის სხვადასხვა სიბლანტის სუბსტატის მოძრაობის თავისებურებებს. რეოლოგია ეფუძნება ნავიე-სტოკსის განტოლებებს, მაქსველის, ტომსონის მიდგომებს. მნიშვნელოვანი წვლილი რეოლოგიის განვითარებაში შეიტანეს ძმებმა A and G. Shmitombain (აშშ, გერმანია), K. Tomita (იაპონია), O. Maidam (იაპონია), G. Baskurte (თურქეთი) და დიდმა ქართველმა მეცნიერმა გიორგი მჭედლიშვილმა G. Mchedlishvili (5;14;15;38).

რეოლოგიას აქვს რამოდენიმე ქვეგანყოფილება. კერძოდ თეორიული რეოლოგია, (ფენომენოლოგიური რეოლოგია, ანუ მაკრორეოლოგია), იგი ბიომექანიკის შესწავლის საგანია და შუალედურ ადგილს იკავებს ჰიდრომექანიკის, ელასტიურობის, პლასტიურობის და ცოცვის თეორიებს შორის. ეს არის სწავლება რომელიც განიხილავს კავშირებს სხეულზე მოქმედ მექანიკურ სტრესებს შორის, რომლებიც გამოწვეულია დეფორმაციებით და დროთა განმავლობაში იწვევს მათ ცვლილებებს (16;21;24;39). სწორედ თეორიული ბიომექანიკის შესწავლის საგანია თხევადი მდგომარეობიდან მყარ მდგომარეობაში გადასვლის პოროცესი, აგრეთვე დეფორმაციული თვისებების ცვლილებების შესწავლა, იმის მიუხედავად, ეს შეეხება სისხლს თუ სხვა ბიოლოგიურად აქტიურ სითხეებს (წყალი, ნავთობპროდუქტი, ფარმაკოლოგიური სუსპენზიები, ტექნიკური ემულსიები თუ სხვ.)(28,17;3) ძირითადი ყურადღება გამახვილებულია ნივთიერების რთულ რეოლოგიურ ქცევაზე. მაგალითად, როდესაც ბლანტი და ელასტიური თვისებები ან ბლანტი და პლასტიური თვისებები ჩნდება ერთდროულად. მატერიის მდგომარეობის ზოგადი რეოლოგიური განტოლება ჯერ არ არის დადგენილი, განტოლებები არსებობს მხოლოდ ცალკეული განსაკუთრებული შემთხვევებისთვის. მასალების რეოლოგიური ქცევის აღწერისთვის გამოიყენება მექანიკური მოდელები, რისთვისაც შედგენილია დიფერენციური განტოლებები, რომლებიც მოიცავს ელასტიური და ბლანტი მახასიათებლების სხვადასხვა კომბინაციებს. რეოლოგიური მოდელები გამოიყენება პოლიმერების მექანიკური თვისებების, მყარ სხეულებში შიდა ხახუნის და რეალური სხეულების სხვადასხვა თვისებების შესასწავლად (39;22;14;4;).

ფუნდამენტური ბიოსამედიცინო კვლევები ეფუძნება თეორიულ რეოლოგიას, თუმცა ჩვენი მედიკოსების ინტერესი, კერძოდ ამ სადისერტაციო ნაშრომის არეალი წარმოადგენს კვლევებს კლინიკური რეოლოგიის მიმართულებით. კლინიკური რეოლოგია ეფუძნება სპეციალური მეთოდოლოგიით და ხელსაწყოების გამოყენებით შესწავლილ იქნას რეოლოგიური მახასიათებლები სისხლში. კლინიკური რეოლოგიის სამიზნე ობიექტებია სისხლი, პლაზმა, სისხლძარღვოვანი სისტემა და

მათი ერთობლივი მუშაობა. ეს კი შესაძლებელია აგრეგაციის, დეფორმაციის, პლასტიურობის ერთობლივი შესფასებით (3;11;27;24;36). კერძოდ, კლინიური რეოლოგია სწავლობს სისხლის დენადობას და დენადობის პროცესში მონაწილე როგორც ხელშემწყობ ასევე ხელისშემშლელ ფაქტორებს. თავის მხრივ, კლინიკური რეოლოგია იყოფა მიკრო- და ბიო-(ხშირად ლიტერატურაში მოიხსენიება მაკრო-) რეოლოგიად (14;17;15).

მიკრორეოლოგია სწავლობს დეფორმაციებს და ნაკადს მიკრომოცულობებში, მაგალითად მოცულობებში, რომლებიც შეესაბამება დისპერსიული ფაზის ნაწილაკების ზომებს დისპერსიულ სისტემებში ან ატომებისა და მოლეკულების ზომებთან, ხოლო ბიორეოლოგია სწავლობს სხვადასხვა ბიოლოგიური სითხეების დინებას (მაგალითად, სისხლის, სინოვიური, პლევრის და სხვ.), სხვადასხვა ქსოვილების (კუნთების, ძვლების, სისხლძარღვების) დეფორმაციას ადამიანებსა და ცხოველებში(1; 5; 7; 9; 17).

მამასადამე, კლინიკური რეოლოგია გახლავთ მულტიდისციპლინური თანამედროვე კლინიკური დარგი, რომელიც მოიცავს უამრავ ცნებას, პოსტულატს და კანონზომიერებებს ფიზიკის, ფიზიოლოგიის, პათოფიოლოგიის, თეორიული და კლინიკური მედიცინის მიმართულებით (17;5; 16;39).

2.1.1 ერითროციტების აგრეგაცია

სისხლი, მიკროცირკულაციის დონეზე, არ შეიძლება განვიხილოთ როგორც ჩვეულებრივი ნიუტონური სითხე. სისხლი წარმოდგენილია ბლანტი სითხის სახით, რომლის დაახლოებით ნახევარს ფორმიანი ელემენტები შეადგენენ. მათ შორის ერითროციტები წარმოადგენენ სისხლის ყველაზე მრავალრიცხოვან ფორმიან ელემენტებს. ერითროციტების რიცხვი 1000-ჯერ აღემატება ლეიკოციტების და

თრომბოციტების რაოდენობას(16;17; 18;19). მსხვილი კალიბრის სისხლძარღვებში ერთროციტების დინება აქსიალურ ნაკადის მიმართულებით ხორციელდება, რასაც განაპირობებს მათი ტორპედოს მსგავსი ფორმა. კაპილარულ ქსელში სისხლის წითელი უჯრედი ემსგავსება ქუდიან სოკოს, რომელსაც აქვს წამახვილებული მწვერვალი და მიემართება ნაკადის პარალელურად. ასეთი ფორმის ერთროციტი, სხვადასხვა სიჩქარიანი ნაკადების წანაცვლების ვექტორების პარაბოლისებურ კონტურს იმეორებს (მაგნუსის ეფექტი). კაპილარებში ერთროციტების გადაადგილებას ხელს უწყობს მათი მემბრანების განუწყვეტელი ტალღისებრი მოძრაობა(4,9; 16;17).

ერთროციტების დიამეტრი დაახლოებით 7,2--8 მკმ ტოლია. ხშირად იგი აღემატება მიკროსისხლძარღვების დიამეტრს და სწორედ დეფორმადობის უნარი, განსაზღვრავს რეოლოგიური თვისებებს და მიკროცირკულაციის შესაძლებლობას. სისხლძარღვოვანი ქსელის ზოგიერთ მონაკვეთში ფორმიანი ელემენტების ზომა თითქმის სისხლძარღვის სანათურის ზომის ტოლია. ზოგჯერ ხდება მიკროცირკულაციის პროცესის გამწვანება, რადგან ერთროციტი კარგავს მოქნილობას(9.18;19). ამის შედეგად, სისხლის წითელი უჯრედები ეწეპებიან ერთმანეთს, გროვდებიან მონეტების მსგავსად, სვეტებად, რაც კიდევ უფრო აუარესებს კაპილარულ სისხლის მიმოქცევას. სხვადასხვა კვლევების მიხედვით, ნერვული რეგულაციის მექანიზმები არეგულირებენ ნორმალურ ლოკალურ თუ სისტემურ სისხლმომარაგებას. სისხლის მიმოქცევის მექანიზმის მთავრი რგოლი დიდი ალბათობით მიკროცირკულაციურ სისტემამდე დადის. მიკროცირკულაცია განიხილება ფიალისებური ფორმის არტერიებით და მათი განშტოებებით, განშტოებების ადგილებში ანატომიური სფინქტერებით და არტერიოლებს შორის არსებული მიკროანასტომოზებით. ჰემოდინამიკურ ფუნქციას ასევე ასრულებენ კაპილარებიც. შედარებით მსხვილი კალიბრის სისხლძარღვებში ერთროციტების ნაკადი ქმნის გარკვეულ სტრუქტურას, სადაც გამოხატულია ღერძული ნაკადი, რომელშიც ერთროციტების მიმართულება არის გასწვრივი, სიჩქარე არის

მაქსიმალური, ხოლო ფენებს შორის წანაცვლება (shear-rate) უახლოვდება ნულს და ასევე კიდურა ნაკადი, რომელშიც ერითროციტების მიმართულეა პერპენდიკულარულ ორიენტაციას ამჟღავნებს ნაკადისადმი და წანაცვლების სიჩქარე არის მაქსიმალურად ცვალებადი. ყოველივე ეს განაპირობებს ერითროციტების ურთიერთქმედებას და აგრეგაციის ზრდას(4,9;17; 19; 25) .

რეზისტული არტერიოლები მიჩნეულია მიკროცირკულაციის საზღვრად. 100მკმ-ზე ნაკლები დიამეტრის სანათურის მქონე სისხლძარღვებში და უფრო ნაკლები სანათურის მქონე კაპილარებში სისხლი აღარ გვევლინება ნაკადის სახით, არამედ ერთეული ფორმიანი ელემენტების მოგრძო ფორმების სახით, რომლებიც აქტიურად ცდილობენ მათ დიამეტრზე ნაკლები სანათურის მქონე კაპილარებში გადაადგილებას. ამ ეტაპზე აღარ მოქმედებს ჰიდროდინამიკის კანონები, რომელთა შეთავსება მეტად შესაძლებელია მსხვილ სისხლძარღვებში მოძრავი სისხლისთვის. წარმოდგენილია რომ, სისხლის ნაკადის სხვადასხვა ელემენტები ერთნაირ გავლენას ახდენდნენ რეოლოგიურ თვისებებზე, მაგრამ მათი ცალცალკე განხილვაც არამართებულია. ერითროციტები, თრომბოციტები, ლეიკოციტები და სისხლის პლაზმის სხვა შემადგენლობა, პლაზმის წებოვნება, ერთმანეთთან მჭიდრო კავშირშია(5;6;17;23; 37).

ძირითადად ერითროციტები, რომლებიც არიან ჰემატოკრიტის და შესაბამისად რეოლოგიური თვისებების ძირითადი განმსაზღვრელები, განაპირობებს ჩვენი კვლევის მთავარ მიზანს. სისხლის რეოლოგიური თვისებები, ისევე როგორც ჰემატოკრიტი შეიძლება შეიცვალოს როგორც სისტემურად, ასევე ლოკალურად - მიკროცირკულაციის გარკვეულ უბანზე, მაგალითად მიკროსისხლძარღვების, კაპილარების დონეზე, სხვადასხვა მდგომარეობების დროს: მწვავე და ქრონიკული ანთება, ავთვისებიანი სიმსივნე, ანემია, იშემიის და ა.შ. ზოგადი და მით უფრო ლოკალური ჰემატოკრიტის ცვლილება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მიკროცირკულაციაზე. ნაკადის სიჩქარის ცვლილებასთან ერთად როგორც, რომელიც

ასევე თან ახლავს ჰემატოკრიტის ცვლილებას, ხდება ერითროციტის მიმართულების ცვლილება, კერძოდ, სიჩქარის შემცირებისას იზრდება პერპენდიკულარულად მიმართული ერითროციტების რიცხვი(12;19;28;35) ერითროციტების მიმართულების ცვლილება იწვევს ერითროციტების აგრეგაციის ცვლილებას, სისხლის ნაკადისადმი წინააღმდეგობის გაზრდას, ეს კი უფრო მეტად ამცირებს სისხლის ნაკადის სიჩქარეს. ასეთი ჰემოდინამიკური ცვლილება ნეგატიურად აისახება მიკროცირკულაციაზე. უწვრილეს, ერითროციტის დიამეტრზე ნაკლები დიამეტრის მქონე მიკროკაპილარებში. ერითროციტების მოძრაობას განაპირობებს მათი ძლიერი დეფორმადობის უნარი (სიგრძის სიგანესთან შეფარდება შეიძლება შეადგენდეს 2:1 ;2; 5:1), თუმცა ერითროციტსა და სისხლძარღვის ენდოთელიუმს შორის ყოველთვის რჩება 0,5 მკმ-მდე სისქის პლაზმის შრე(14;17; 33). სისხლის მიმოქცევის შეფერხების ან სტაზის პირობებში ერითროციტები უშუალოდ შეხებაში ხვდებიან სისხლძარღვის ენდოთელიუმთან და იქმნება პირობები ურთიერთაგრეგაციისა და კედელთან ადგეზიისთვის, რაც არის პერიფერიულ წინააღმდეგობის გაზრდის მძლავრი ფაქტორი(17;23).

სისხლის თავისებურებებს განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს მიკროცირკულაციაში. ასევე მის შემადგენელ ფორმიანი ელემენტების მდგომარეობას. ეს ყოველივე განაპირობებს სისხლის ე.წ. ბუფერული სითხის მრავალრიცხოვან ფუნციებს. ცნობილია რომ ორგანიზმს გააჩნია მრავალკომპონენტური სისტემა, მათ შორის შედედების (კოაგულაცია-ანტიკოაგულაციური) სისტემა, რომელიც ინარჩუნებს სისხლის ფიზიოლოგიურ წონასწორობას. სწორედ ეს ორი მიმართულებაა კოაგულაცია-ანტიკოაგულაციური სისტემის ანუ ერთის მხრივ ფიბრინის წარმოქმნისა და მეორეს მხრივ, ფიბრინოლიზის პროცესები. ფიბრინის წარმოქმნის პროცესი უწყვეტლივ მიმდინარეობს. ფიბრინოლიზი განაპირობებს სისხლს თხევად მდგომარეობაში ყოფნას, და იგი წარმოადგენს რეოლოგიური თვისებების მნიშვნელოვან

რეგულატორს. კოაგულაციური ფაქტორების გადაჭარბებული აქტივობა აუარესებს სისხლის დენადობას (3;4;17; 29; 37.40) .

ზოგადად, სისხლის მიმოქცევის პროცესში მუშაობს ორი ძირითადი მექანიზმი, რომლებიც უზრუნველყოფენ სისხლის ნაკადის ადეკვატურობას. ესენი არიან სისხლის რეოლოგიური თვისებები და კოაგულაციური მახასიათებლები. ჩვენი კვლევის ინტერესს წამოადგენს სისხლის რეოლოგიური სტატუსი კერძოდ, ერითროციტების აგრეგაცია. მიკროცირკულაციურ სისტემაში სისხლის ნაკადის ეფექტურობა და სისხლძარღვთა რეზისტენტობა უმეტეს წილად არის დამოკიდებული ერითროციტების აგრეგაციაზე. აღნიშნული პროცესი ძირითადად მიკროსისხლძარღვოვანი კალაპოტის ვენულების ნაწილში რეალიზდება და ამ სისხლძარღვოვან სეგმენტში ახორციელებს 60%-მდე წინაღობას (11; 19; 27;37).

სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების დროს სისხლის რეოლოგიური თვისებები ნეგატიურად იცვლებიან, რაც აუარესებს მის სატრანსპორტო პოტენციალს. პათოლოგიური პროცესების დროს ცვლილებას განიცდის რეოლოგიური პარამეტრების ერთერთი მძლავრი კომპონენტი - ერითროციტების აგრეგაცია. ისეთი პათოლოგიური პროცესების დროს, როგორცაა ანთება, ადგილი აქვს ერითროციტების აგრეგაციის მატებას. სისხლის ნაკადის პირობებში, რომლის დროსაც ცვლადი ძალები კრიტიკული ზღვარზე ქვემოთაა, ვითარდება ერითროციტების შეჯგუფების პროცესი „მონეტის მსგავს სვეტებად“ ანუ მსხვილ აგრეგატებად(3;8;18;34). სწორედ ერითროციტების ეს თავისებურება განაპირობებს სისხლის პლაზმის ერთერთ მთავარ დეტერმინატს. თუმცა ზოგიერთი ავტორი, აგრეგაციას ასევე მიიჩნევს დადებით ფაქტორად. მაგალითად, P.Gahtgens (1987) აღნიშნავს რომ, გარკვეული ხარისხით ერითროციტების აგრეგაცია არის სასარგებლო მიკროსისხლძარღვოვანი პერფუზიისათვის, რადგან იგი აადვილებს აგრეგატების განვლადობას წვრილსისხლძარღვოვან კალაპოტში მცირე ენერგო დანახარჯებით. ერითროციტების გაძლიერებული აგრეგაცია იწვევს პრეკაპილარებისა

და კაპლარების ოკლუზიას ერთროციტარული აგრეგატებით, რაც თავის მხრივ იწვევს ერთროციტების განვლადობის შეფერხებას სისხლძარღვთა კალაპოტის ვიწრო მონაკვეთებში და საერთო პერიფერიული სისხლის ნაკადის შენელებას. სწორედ, ერთროციტების აგრეგაცია წარმოადგენს კაპილარული სტაზის ძირითად მიზეზს. სისხლის წითელი უჯრედების შეჯგუფება ხანგრძლივად იწვევს მათში ჟანგბადის შემცველობის დაქვეითებას. ასევე გაძნელებულია ნახშირორჟანგის გამოყოფის პროცესი(2;5;18). ეს კი არახელსაყრელ ზეგავლენას ახდენს უჯრედის მეტაბოლიზმზე. აღსანიშნავია რომ, აგრეგაციის პროცესს ასევე თან ახლავს ერთროციტის სტუქტურული და ფუნქციური დაზიანება. სისხლში ხდება შედედების ერთროციტული ფაქტორების გამოყოფა, რაც ხელს უწყობს ჰიპერკოაგულაციის განვითარებას. ერთროციტების აგრეგაციის წარმოშობის მექანიზმები საკმაოდ რთული და მრავალმხრივია(4;5;19;34). გამოყოფენ პათოლოგიურ და ფიზიოლოგიურ აგრეგატებს. მიჩნეულია რომ პათოლოგიური აგრეგატები მდგრადია წანაცვლების მიმართ და პრაქტიკულად არ იშლება. ფიზიოლოგიური აგრეგაცია უფრო მეტად პირობითი ცნებაა და იგი ასახავს აგრეგაცია-დეზაგრეგაციის დინამიურ პროცესს, რომელიც მუდმივად მიმდინარეობს ადამიანის ორგანიზმში. ფიზიოლოგიურად დეზაგრეგაციის პროცესი დომინირებს აგრეგაციის პროცესზე. ასევე დადგენილია რომ დეზაგრეგაციის პროცესის ინტენსივობა ძირითადად დამოკიდებული არის დეფორმაციის პროცესის სიჩქარეზე. სიჩქარის გრადიენტის მომატებასთან ერთად ხდება აგრეგატების რიცხვის შემცირება და დეფორმაციის კრიტიკული სიჩქარის შემთხვევაში მისი სრული დეზაგრეგაცია ე.ი ასეთ დროს ნაკადის ჰიდროდინამიკური ძალები, რომლებიც იწვევენ ერთროციტების გამოთიშვას, აჭარბებენ მათ შორის მიზიდულობის ძალებს. დეზაგრეგაციის პროცესს თან ახლავს სისხლის დენადობის მატება და შესაბამისად ქსოვილების მიკროცირკულაციის გაუმჯობესება(16;19;20). აგრეგაცია-დეზაგრეგაციის ინტენსივობას საფუძვლად უდევს მინიმუმ ხუთი ფაქტორი. კერძოდ: მექანიკური, პლაზმური, ჰემოდინამიკური, ელექტროსტატიკური

და კონფორმაციული. ჰემოდინამიკური ფაქტორის გავლენას განაპირობებს წანაცვლების სიჩქარის დამოკიდებულება აგრეგაცია-დეზაგრეგაციის პროცესზე და ასევე მანძილი ერთროციტებს შორის ანუ ჰემატოკრიტი. პლაზმური და ელექტროსტატიკური ფაქტორები განსაზღვრავენ აგრეგაციის ორი მთავარი მექანიზმის არსებობას, კერძოდ, ხიდაკების წარმოქმნას და ელექტროსტატიკური ძალების ურთიერთქმედებას. აქედან პირველი მექანიზმის შინაარსი მდგომარეობს იმაში, რომ ერთროციტებს ერთმანეთთან აკავშირებს მაკრომოლეკულური ნერთები: ფიბრინოგენი და მსხვილდისპერსიული ცილები, კერძოდ Y-გლობულინები რომლებიც ადსორბირდებიან მეზობელ უჯრედებზე და თავისუფალი ბოლოებით წარმოქმნიან ე.წ „დამაკავშირებელ ხიდაკებს“(2;9;17;19;33). ამას ადასტურებს ის რომ, აგრეგატებში არსებულ ერთროციტებს შორის მანძილი დამაკავშირებელი მაკრომოლეკულების სიგრძის თანაბარზომიერია. ხიდაკების წარმოშობის ერთ-ერთი ძირითადი პირობაა ერთროციტების მიახლოება ერთმანეთთან, რასაც ხელს უშლის განზიდვის ელექტროსტატიკური ძალა, იგივე ბეტა პოტენციალი, რომლის შემცირება განაპირობებს ერთროციტების შეჯგუფებას. ამ პოტენციალის გამოვლინება არაერგვაროვანია სიჩქარის სხვადასხვა გრადიენტის დროს (2;5;17).

სხვადასხვა ფაქტორებიდან, რომლებიც ხელს უწყობენ ერთროციტების აგრეგაციას, შეიძლება გამოვყოთ სამი მთავარი ჯგუფი: ჰემოდინამიკური, ერთროციტური და პლაზმური. პლაზმური ფაქტორების როლი განისაზღვრება დაბალმოლეკულურ და მაღალმოლეკულურ ცილებს შორის წონასწორობის დარღვევაში. აღნიშნულ ფაქტორთა უპირატესობას მივყავართ აგრეგაციის წარმოქმნამდე. ეს პროცესები ნათლად ჩანს ანთებითი დაავადებების დროს(5;14;21;37). მწვავე ანთებას თან ახლავს სისხლის პლაზმაში a და b-გლობულინების დონის მატება, ხოლო ქრონიკულ ანთებას γ -გლობულინების დონის მატება და დაბალმოლეკულური ალბუმინის ცილის დონის შემცირება. ერთროციტების ამ ტიპის აგრეგაციის განვითარების შესაძლო მექანიზმი არის ერთროციტების ირგვლივ პათოლოგიური გარსის წარმოქმნა, რაც იწვევს უარყოფითი ელექტრულ მუხტის მოცილებას(14;17;39), რის

შედეგადაც აქტიურდება ერთროციტების შეჯგუფების პროცესები. ერთროციტების ზედაპირების მუხტი გაპირობებულია N-აცეტილ ნეირამინის მჟავის მაღალი კონცენტრაციით გლიკოფორინის შემადგენლობაში, რომელიც პლაზმური მემბრანის ძირითადი გლიკოპროტეინია. დღესდღეისობით მეტად აქტუალურია ხიდაკების მექანიზმის თეორია, რომლის მიხედვითაც, ერთროციტის ზედაპირზე ხდება ფიბრინოგენის ან სხვა მსხვილმოლეკული ცილების აბსორცია, ძირითადად გამა-გლობულინების ხიდაკები, რომლებიც გადამხრელი ძალების არსებობისას იწვევენ ერთროციტების აგრეგაციას. აგრეგაციის სუფთა ძალა წარმოადგენს, განსხვავების არსებობას ხიდაკების ძალას, უარყოფითად დამუხტული ერთროციტების ელექტროსტატიკური მოგერიების ძალას და გადანაცვლებად ძალას შორის, რომელიც განაპირობებს დეზაგრეგაციას. უარყოფითად დამუხტული მაკრომოლეკულების- ფიბრინოგენის და გამა გლობულინების ერთროციტებზე ფიქსაციის მექანიზმები ჯერჯერობით ბოლომდე ახსნილი არ არის (2;14;17;15).

არსებობს ერთერთი მოსაზრება, რომ მოლეკულების შეჭიდებას იწვევს სუსტი წყალბადის კავშირებისა და „ვან-დერ-ვაალსის“ დისპერსიული ძალების მობილიზება. ახსნილია „განლევის“ მეშვეობით ერთროციტების აგრეგაციის პროცესები, რაც გულისხმობს მაღალმოლეკული ცილების არ არსებობას ერთროციტების მიმდებარედ, რის შედეგადაც ჩნდება „ურთიერთქმედების წნევა“, რომელიც მსგავსია თავისი ბუნებით მაკრომოლეკული ხსნარის ოსმოსურ წნევასთან, რაც სუსპენზირებული ნაწილაკების დაახლოვების შესაძლებლობას ქმნის (8;17.29;37).

ჰემოდინამიკური ფაქტორები შეიძლება გახდეს კაპილარებში ერთროციტების აგრეგაციის მიზეზი, სხვადასხვა ეტიოლოგიური მიზეზით განპირობებული შენელებული სისხლის ნაკადის დროს. ექსპერიმენტში ეს შეიძლება იყოს განპირობებული სიმპატიკური ნერვული ბოჭკოების აგზნებით ან სისხლძარღვთა შემავიწროვებელი ნივთიერებების ადგილობრივად ზემოქმედებით.

ერიტროციტების პირველადი ცვლილებები შესაძლებელია გახდეს მათი აგრეგაციის მიზეზი. ასეთი ცვლილებები შეინიშნება სხვადასხვა პათოლოგიების დროს, ასევე სისხლში გარკვეული ნივთიერებების შეყვანის დროს, რომელსაც აქვს ერიტროციტების ფორმის შეცვლის უნარი(14;15;27).

ლიტერატურაში არსებული მრავალრიცხოვანი კვლევების მიხედვით ფიზიოლოგიურად აგრეგატწარმოქმნის პროცესებზე ზეგავლენას ახდენს პლაზმის მჟავიანობა, კატექოლამინების, პროსტაგლანდინების და სისხლის შედედების ცილების კონცენტრაცია. აღწერილია აგრეთვე ელექტროლიტების კერძოდ, იონიზირებული კალციუმის მასტიმულირებელი როლი სისხლის წითელი უჯრედების აგრეგატებად გაერთიანების პროცესში. ერიტროციტების აგრეგაციის ხარისხი იცვლება პლაზმის თავისუფალი კალციუმის დონის მატებასთან მიმართებაში. ახსნილია ერიტროციტებზე ადრენერგული ზემოქმედების მექანიზმები. კერძოდ, კატექოლამინების მაღალი შემცველობა ზეგავლენას ახდენს ერიტროციტების აგრეგატწარმოქმნის პროცესებზე, რაც გამოიხატება უშუალოდ a-ადრენერგული რეცეპტორების აქტივაციით(12; 28;29).

მიკროცირკულატორული კალაპოტი ეს არის რთულად ორგანიზებული სისტემა, რომელიც ახორციელებს ნივთიერებათა ცვლას სისხლსა და ქსოვილებს შორის. ამ დონეზე ხდება უჯრედული მეტაბოლიზმი და ნივთიერებათა ცვლის პროდუქტების ექსკრეცია. მიკროცირკულაციური სისტემა ერთერთი პირველი რგოლია, რომელიც ერთვება პათოლოგიურ პროცესში, სხვადასხვა ექსტრემალური მდგომარეობების დროს. მიკროცირკულატორულ კალაპოტში განირჩევა სისხლის მოდინების და განაწილების რგოლი-არტერიოლები და პრეკაპილარული სფინქტერები.

ნივთიერებათა ცვლის რგოლი წარმოდგენილია კაპილარებით. მადეპონირებელი რგოლი- შედგება პოსტკაპილარული სისხლძარღვებისა და ვენულებისაგან (20-ჯერ მეტი ტევადობა , ვიდრე არტერიოლებს). დრენაჟული რგოლი - წარმოდგენილია ლიმფური კაპილარებითა და პრეკაპილარებით; მიკროცირკულაციური კალაპოტის

პათოლოგია მოიაზრებს სისხლძარღვოვან, სისხლძარღვისშიდა და სისხლძარღვისგარეთა ცვლილებებს(11;16;17;30).

სისხლძარღვთა ცვლილებები გულისხმობს სისხლძარღვების კედლის სისქის, სტრუქტურისა და ფორმის დარღვევას, რაც უარყოფით ზეგავლენას ახდენს მათ განვლადობასა და ტრანსკაპილარულ ცვლაზე. სისხლძარღვშიდა ცვლილებები გამოიხატება პირველ რიგში სისხლის რეოლოგიური თავისებურებების სხვადასხვაგვარი დარღვევებით, როგორცაა მათი უჯრედული ელემენტების აგრეგაცია და დეფორმაცია. ერითროციტების აგრეგაციისას სისხლის პლაზმის სეპარაციასთან ერთად (სლაჯ-ფენომენი) ქვეითდება სისხლის ნაკადის სიჩქარე, ხდება არტერიოლების დახშობა (გაბიდვნა), რასაც თან ახლავს ისეთი ტიპის პლაზმის კაპილარების გაჩენა ერითროციტების გარეშე, რომლებიც ვერ უზრუნველყოფენ სრულფასოვან ტრანსკაპილარულ ნივთიერებათა ცვლას(15;40;9).

სისხლი და სისხლძარღვები წარმოადგენენ ერთ მთლიან ორგანოს და „შემადგენლობა (ე.ი სისხლი) მოქმედებს კონტეინერზე“. პირველად ეს აზრი გამოთქვა ალფრედ კოპლიმ (1910-1992) , რომლის მიხედვითაც სისხლის გაზრდილი წებოვნება და უჯრედების დეფორმადობის შემცირება იყო მნიშვნელოვანი ფაქტორი სხვადასხვა დაავადების განვითარებაში. ამასტან პულსური და ცენტრიფუგური ძალები, ისევე როგორც ერითროციტების აგრეგატები, იწვევენ დინებების შეცვლას კერძოდ, ლამინარული დინების ტურბულენტურად გარდაქმნას, ენდოთელიუმში განლაგებული მრავალი გენის აქტივაციას, ადაპტაციური მექანიზმების ჩართვას. ყოველივე ეს მიუთითებს რეოლოგიური პარამეტრების აქტიურ როლზე სხვადასხვა პათოლოგიის განვითარებაში. სისხლის ნაკადი სხვა არაფერია თუ არა ერითროციტების სპეციფიური დისპოზიცია პლაზმაში და სისხლძარღვებში მოძრაობა(14;27;39). სისხლის ნაკადის სტრუქტურული მახასიათებლებია: ერითროციტების აგრეგაცია, დეფორმადობის უნარის დაქვეითება, ლოკალური ჰემატოკრიტის მომატება, პლაზმის სიბლანტის ლოკალური მომატება(13;17).

უმუალოდ ერითროციტების აგრეგაცია, როგორც რეოლოგიური ცვლილებების მნიშვნელოვანი ფაქტორის როლი ნაკლებადა არის შესწავლილი ონკოლოგიურ დაავადებებთან მიმართებაში. სწორედ ამიტომ მნიშვნელოვანია ჰემორეოლოგიური ფაქტორების განსაზღვრა ონკოლოგიური დაავადებების და პოსტოპერაციული პერიოდის სწორი გაგების და მართვის ოპტიმიზაციისთვის(14,19;37).

2.1.2 ერითროციტების აგრეგაციის გამოკვლევის მეთოდები

ერითროციტების აგრეგაცია, ეს არის ერთერთი ყველაზე მდგრადი რეოლოგიური პარამეტრი, რომელიც წარმოადგენს მიკროცირკულაციის უმნიშვნელოვანეს პათოლოგიური ფენომენს, რაც განსაზღვრავს მისი რაოდენობრივი გამოხატვის მნიშვნელობას(13;17;39).

არსებობს ერითროციტების აგრეგაციის გამოკვლევის შემდეგი მეთოდები:

ბიომიკროსკოპიის მეთოდი, იძლევა წარმოდგენას აგრეგაციის არსებობა-არარსებობის შესახებ, მაგრამ არ იძლევა რაოდენობრივი ანალიზის საშუალებას და არ არის მოკლებული სუბიექტივიზმს.

რეოსკოპია, ეს არის კაპილარული ან როტაციული რეომეტრია გამჭვირვალე ხელსაწყოებით. იძლევა წარმოდგენას აგრეგატების ზომასა და ფორმაზე.

ასევე ერითროციტების აგრეგაციაზე წარმოდგენას გვიქმნის მათი დალექვის სიჩქარე.

ეს არის ყველაზე მარტივი თუმცა ამასთან ერთად ნაკლებ საიმედო მეთოდი.

აგრეგაციის ხარისხობრივი განსაზღვრის მეთოდი (D.Dientebfass (1962) მიერ მოწოდებული მეთოდი), თავისუფლად დალექილი ერითროციტების მოცულობა შეფარდებული ცენტრიფუგირებით დალექილი ერითროციტების მოცულობასთან. ასევე გამოთვლით მეთოდებს მიეკუთვნება ერითროციტების აგრეგაციის შეფასება დინების და სიბლანტის მრუდების მიხედვით(5; 8;9;17;25).

ყველა ზემოთჩამოთვლილი მეთოდი ხასიათდება მეტ-ნაკლები ობიექტურობით და დამყარებულია აგრეგაციის სუბიექტურ შეფასებაზე. ამასთან ეს მეთოდები არ იძლევიან რაოდენობრივ მაჩვენებლებს და დამოკიდებულნი არიან შემსრულებლის მიერ აგრეგაციის ხარისხობრივ შეფასებაზე. განსაზღვრავს ერთროციტების აგრეგალობას, როგორც ყველაზე მდგრად რეოლოგიურ პარამეტრს.

ჩვენს მიერ გამოყენებული სამამულო, გიორგი მჭედლიშვილის მეთოდი, რომელიც მსოფლიოში აღიარებულია ზუსტი, პირდაპირი და რაოდენობრივი და ატარებს სახელწოდებას „Georgian Technuque”. მეთოდი შემუშავებულია ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის მიკროცირკულაციის ცენტრში(5;14;18;) ხოლო შემდგომში მეთოდის ოპტიმიზირება და კომპიუტერიზირება მოხდა რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების დეპარტამენტში, ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში. ეს მეთოდი იძლევა საშუალებას ერთროციტების აგრეგაცია შეფასდეს პირდაპირ და რაოდენობრივად. ეს კი შესაბამისად მათი ობიექტივიზაციის შესაძლებლობას იძლევა და ამავდროულად საშუალებას გვაძლევს დავაკვირდეთ უშუალოდ ერთროციტების აგრეგაციას, როგორც ჰემორეოლოგიის ძირითად მახასიათებელს. მეთოდი არ მოითხოვს განსაკუთრებულ რეაგენტებს და ლაბორატორიულ ტექნიკას, რაც შესაძლებელს ხდის მის ფართომასშტაბიან დანერგვას კლინიკებში. **ერთროციტების აგრეგალობის ინდექსი**, რომელიც წარმოადგენს აგრეგირებული ერთროციტების ფართობის შეფარდებას ერთროციტების სრულ ფართობთან შესაძლებელია ტექსტურული ანალიზის სისტემის (Tas-Plus, Leitz, გერმანია) მეშვეობით. ეს ახალი ინოვაციური მეთოდი “Georgian technique” არის ქართველ მეცნიერთა მუშაობის შედეგად შექმნილი პროდუქტი და აღიარებულია მსოფლიოში როგორც პირდაპირი, რაოდენობრივი და ზუსტი [G.Mchedlishvili, 2004; N.Maeda, 2010; M. Mantskava M., 2011].

2.2 ანემია.

ანემია, არის მდგომარეობა, როდესაც ორგანიზმი განიცდის სისხლის ნორმალური წითელი უჯრედების – ერითროციტების ან ჰემოგლობინის ნაკლებობას, რა დროსაც დარღვეულია სისხლის ჟანგბადმატრანსპორტირებელი ფუნქცია (120;135).

ზოგადად ანემიას განაპირობებს სამი ძირითადი მექანიზმი და სიმსივნით დაავადებულ პაციენტს შესაძლოა ქონდეს ერთი ან მეტი ამ ფაქტორებიდან:

1. სისხლდენა (როგორც ლოკალური, ასევე გენერალიზებული;)
2. ჰემოლიზი (ერითროციტების დაშლა - დაზიანება)
3. ერითროციტების შემცირებული გამომუშავება (ძვლის ტვინის სუპრესია)

ანემიას, სიმსივნის დროს სპეციფიური მექანიზმები განაპირობებენ:

- ნეოპლაზიის პირდაპირი ეფექტი (მაგ. სისხლდენა უშუალოდ სიმსივნიდან, ძვლის ტვინის სიმსივნური ინფილტრაცია).
- სიმსივნური უჯრედების მიერ გამომუშავებული ფაქტორები (მაგ: ერითროციტების მაინჰიბირებელი ციტოკინები, აუტოანტისხეულები, მიკროანგიოპათია).
- სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპია (ერითროპოეზის დათრგუნვა სხივური თერაპიით და ქიმიოთერაპიით)(122;125;128).

ანემია, ხშირად ართულებს სიმსივნის მიმდინარეობას, რადგან იგი შესაძლოა ზოგჯერ იყოს როგორც სიმსივნური დაავადების სიმპტომი, ასევე ანტისიმსივნური თერაპიის შედეგი და ხშირად დაავადების პროგრესირების ნიშანიც. ონკოლოგიური პაციენტის ძირითად ჩივილს დაღლილობა და ზოგადი საერთო სისუსტე წარმოადგენს, რაც დიდწილად ანემიის დამსახურებაა. სწორედ ანემიის და მისი გამომწვევი მიზეზის დროული აღმოჩენა და შესაბამისი კორექცია განაპირობებს ონკოლოგიური პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას(131;133;134).

სიმსივნური დაავადების დროს ანემიას მრავალი ფაქტორი ან ფაქტორების ერთობლიობა განაპირობებს. მაგალითად საინტერესოა 2015 წელს, დანიაში 888 სიმსივნით დაავადებულ პაციენტზე ჩატარებული დიდი, რანდომული, პროსპექტული კვლევის შედეგები, რომელიც იკვლევდა ანემიას სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის დაწყებამდე.

კვლევის შედეგებით გამოვლინდა: 63%-ში ანემია, რომელიც იზრდებოდა სიმსივნის სტადიის ზრდის პარალელურად (7.8) და იკლებდა კანოვსკი-პერფორმანს სტატუსის (ქიმიოთერაპიაზე ტოლერანტობის შკალა) შემცირების დროს(121;122;144).

ჰემოგლობინის კონცენტრცია უკუპროპორციული იყო ანთების მარკერების, ჰეპციდინის, ერითროპოეტინის, ფერიტინის მიმართ და დადებით კორელაციაში ალბუმინის, ლეპტინის, ქოლესტერინის და ანტიოქსიდანტური ენზიმების მაჩვენებლებთან(127;130;157).

ონკოლოგიური პათოლოგიის დროს, ნეოპლაზიის პროდუქციის შედეგად განპირობებული ჰემოლიზური ანემია (ჰემოლიზი-ერიტროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირება 100 დღეზე ნაკლებ დროში) ორი მექანიზმით ხდება:

- სიმსივნური უჯრედების მიერ გამომუშავებული აუტოანტისხეულები, რომლებიც აქვს უნარი ამოიციონს ერითროციტების ანტიგენი და გამოიწვიონ აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია.
- მიკროანგიოპათია რაც არის ერითროციტების მექანიკური დაზიანება-დანაწევრების მიზეზი (მიკროანგიოპათიური ფრაგმენტაცია).

ნეოპლაზიის ერთერთი პროდუქტი-ამილოიდი, რომელიც წარმოადგენს ნივთიერებას რომელსაც აქვს სხვადასხვა ორგანოში დაგროვების უნარი, მათ შორის ძვლის ტვინში, ხშირად არის ანემიის და ძვლების მოტეხილობის მიზეზი, თუმცა ადასნიშნავი ფაქტია ის რომ ანემია, ამ შემთხვევაში არ არის მნიშვნელოვანი

ხარისხის თუ მას თან არ ერთვის თირკმლის უკმარისობა და
კოაგულოპათია(131;148;150; 151).

საინტერესო ფაქტია ანემია ანთების დროს. ანთების სხვადასხვა მედიატორები, მაგალითად: ინტერფერონები (ალფა, ბეტა, გამა), TNF-alpha, TGF-beta, IL-1, IL-6, პროდუცირებულნი ნეოპლაზიის მიერ, იწვევენ ანემიას სხვადასხვა ფაქტორებზე ზემოქმედებით. კერძოდ, რკინის უტილიზაციის დაბლოკვით, ერითროპოეტინის სინთეზის ინჰიბირებით და ასევე სხვადასხვა პათოლოგიური ფაქტორების ერითროპოეზზე სუპრესიული ზემოქმედებით.

ანთების ზოგიერთი ფაქტორები(IL-1; IL-6; TNF-alpha.) იწვევენ რკინის მარეგულირებელი ჰორმონის ჰეპციდინის დონის მატებას და ზოგჯერ უშუალოდ ჰეპციდინის პროდუქციას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს რკინის გაძლიერებულ შთანთქმას მაკროფაგების მიერ და რკინის ამოვარდნას ერითროპოეზიდან. აღნიშნულ მდგომარეობას უწოდებენ „ანემია ქრონიკული დაავადებების დროს“ ან „ანემია ქრონიკული ანთების დროს“(126;129;130;133).

ანემია, სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიით განპირობებულია სხივური და ქიმიოთერაპიების მიერ ერითროპოეზის სუპრესიით (121;131;147).

ნეოპლაზიის პირდაპირი ეფექტით განპირობებულ ანემიას იწვევს სისხლდენა სიმსივნეიდან, იგულისხმება ინტრალუმინურად არსებული სიმსივნეიდან სისხლდენა (მაგ. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი, საშარდე გზები). ასეთ დროს მნიშვნელოვანია განავლის (ფარულ სისხლდენაზე) და შარდის ანალიზი, სადაც ხდება სისხლდენის კვალის აღმოჩენა. საწყის სტადიაზე ჰემოგლობინის, ჰემატოკრიტის და ერითროციტების მაჩვენებელი შესაძლოა ნორმის ფარგლებში იყოს მაგრამ, მუდმივი სისხლდენა საბოლოო ჯამში აისახება აღნიშნულ მაჩვენებლების შემცირებით როგორც კი რკინის მარაგი ამოიწურება ორგანიზმში.

შრატში ფერიტინის დაბალი კონცენტრაცია, რკინის მარაგის შემცირებაზე მიუთითებს. ისევე როგორც დროში პროგრესულად შემცირებული ერითროციტები, ერუთროციტების საშუალო მოცულობა (MCV) და ჰემოგლობინის საშუალო შემცველობა ერითროციტში(MCH) ანუ მიკროციტული, ჰიპოქრომული ანემია, რაც ასევე რკინის მარაგის შემცირებაზე მეტყველებს (136;139;145;153).

სისხლდენას, განვითარებულს სიმსივნეიდან შეიძლება ქონდეს მასიური ხასიათი და იყოს დიდი რაოდენობით და მაშინ სახეზეა მწვავე ანემია.

ნუტრიენტების აბსორბციის დარღვევით განპირობებული ანემიის დროს სახეზეა რკინის დეფიციტი. მართალია რკინის დეფიციტის უხშირესი მიზეზი სისხლდენაა, თუმცა ზოგჯერ მისი დეფიციტი, შეწოვის პროცესის სხვადახვა მიზეზით დარღვევამ შეიძლება განაპირობოს. რკინის მალაბსორბციაზე ეჭვის მიტანა შესაძლებელია როდესაც არ არის პასუხი რკინის პრეპარატით მკურნალობაზე და /ან როდესაც ადგილი აქვს 12გოჯა ნაწლავის ან მლივი ნაწლავის ზედა ნაწილის (ანუ მაქსიმალური რკინის შეწოვის ადგილი) ლორწოვანის სიმსივნურ მალიგნიზაციას(137;143; 159). რკინის დეფიციტი ასევე შეიძლება განვითარდეს სხვადასხვა ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ. მაგ: ნაწილობრივი ან ტოტალური გასტრექტომია (აქლორჰიდრიის გამო),ყრუ მარყუჟის სინდრომის დროს, ასევე თანდართული ჭარბი ბაქტერიული ფლორის დროს ან მის გარეშეც.

რკინადეფიციტური ანემიის დროს თუ ვერ ხერხდება სისხლდენის კერის აღმოჩენა , როგორც რკინის დანაკარგის მიზეზი, მაშინ რკინის მალაბსორბციის დიაგნოზი უნდა განიხილებოდეს.(126;132;133).

ქირურგიული ჩარევის შედეგად, სიმსივნის კუჭში (შინაგანი ფაქტორი) ან წვრილი ნაწლავის ტერმინალურ ნაწილში (შეწოვის ადგილი) არსებობის დროს, შესაძლოა ადგილი ქონდეს ვიტამინ B12 დეფიციტს. თუმცა, ვინაიდან ორგანიზმს გააჩნია ამ ვიტამინის დიდი მარაგი ღვიძლში, მისი დეფიციტის განვითარებას შესაძლოა წლები დასჭირდეს(148;152;157).

2.3 ანთება

ანთება არის ორგანიზმის დამცველობითი რეაქცია, განვითარებული სხვადასხვა პათოგენური გამღიზიანებლების მიმართ. ანთების ბიოლოგიური მნიშვნელობა მდგომარეობს დაავადების გამომწვევი აგენტების განადგურების ან ორგანიზმში მათი გავრცელების შეზღუდვაში. სასიცოცხლო მნიშვნელობის ორგანოებში ანთების ხანგრძლივმა მიმდინარეობამ შეიძლება გამოიწვიოს მათი ფუნქციის დარღვევა. ანთება მოიცავს 3 ძირითად კომპონენტს: ალტერაციას, ექსუდაციას და პროლიფერაციას(74;75;77;114).

ანთების მარკერების როლი კუჭის კიბოს დროს შესწავლილ იქნა კორეაში. აღნიშნული კვლევის შედეგად, გასტრექტომიის შემდგომ პერიოდში, პოსტოპერაციული ინფექციური გართულებების ადრეულ და სარწმუნო მაჩვენებლად მიჩნეულ იქნა და უპირატესობა მიენიჭა C-რეაქტიულ ცილას, ლეიკოციტებთან, ნეიტროფილებთან და თრომბოციტებთან შედარებით. (98;218;219;114).

სისხლის შრატში ცილების მომატებული კონცენტრაცია, რომელიც ცნობილია როგორც მწვავე ფაზის რეაგენტები, თან ახლავს ანთებას და ქსოვილოვან დაზიანებას. ტერმინის და ფენომენის სახით „მწვავე ფაზის რეაქცია“-ის ჩამოყალიბებას დასაბამი მისცა პნევმოკოკური პნევმონიით დაავადებული ადამიანის შრატში, ანთების მწვავე ფაზაში C- რეაქტიული ცილის აღმოჩენამ (98,78). ანთების მწვავე ფაზის ცილების გავლენით ადგილი აქვს ჰომეოსტაზის მექანიზმის ცვლილებას, რაც სავარაუდოდ ემსახურება ორგანიზმის ადაპაციური შესაძლებლობების გაძლიერებას(75;78;97;98).

სახელწოდების მიუხედავად „მწვავე ფაზის რეაქცია“ თან ახლავს როგორც მწვავე ასევე ქრონიკულ ანთებას და ზოგადად სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობებს. კერძოდ, ინფექცია, ტრამვა, მოტეხილობა, სისტემური აუტოიმუნური და ანთებითი მდგომარეობები და სიმსივნე.

„მწვავე ფაზის ცილებში“ მოიაზრება მხოლოდ ის ცილები რომელთა კონცენტრაცია მინიმუმ 25 %-ით იმატებს ან პირიქით იკლებს სისხლის შრატში, ანთებითი მდგომარეობის დროს. შესაბამისად აღნიშნული ცილები დაყოფილია მწვავე ფაზის დადებით და უარყოფით რეაქციად. ედს-ი როგორც არაპირდაპირი მწვავე ფაზის რეაქცია, მიუთითებს სისხლის სიბლანტეზე განპირობებულს ანთებითი ცილებით, კერძოდ ფიბრინოგენით და ასევე ჯერ კიდევ არადიფერენცირებული სხვა პროტეინებით(76;84;87;114).

მწვავე ფაზის ცილების დონეზე გავლენას ახდენს ციტოკინები რომლებიც გამომუშავდებიან ანთებითი პროცესის დროს მაკროფაგებისგან, მონოციტებისგან და ასევე სხვადასხვა ანთებითი უჯრედებისგან. ინტერლეიკინ-6 (IL)-6 არის ყველაზე დიდი ინიციატორი მწვავე ფაზის ცილების პროდუქციის. ასევე არიან სხვა ციტოკინებიც : IL-1 beta, TNF-alpha, G-ინტერფერონი.

ამავე ციტოკინებს აქვთ ალბუმინის სინთეზის დათრგუნვის უნარი, რასაც უარყოფითი მწვავე ფაზის რეაქცია ეწოდება, ციტოკინები სხვადასხვა კომბინაცას შესწევს უნარი ქონდეს როგორც დამხამარე, სინერგიული ასევე დამთრგუნველი ეფექტი და იგი დამოკიდებულია ანთებითი პროცესის ხასიათზე(84;95;97;116).

მწვავე ფაზის პოზიტიურ რეაგენტებს (positive APR) მიეკუთვნება: C-რეაქციული ცილა, შრატის ამილოიდი, ფიბრინოგენი (რომლის ძირითადი ეფექტი აისახება ედს-ის მაჩვენებლით), ასევე ალფა-ანტიტრიფსინი, ჰაპტოგლობინი, ფერიტინი, ჰეპციდინი, პროკალციტონინი, IL-1 რეცეპტორის ანტაგონისტები და სხვა(78;84;97;98;118).

მწვავე ფაზის ნეგატიურ რეაგენტებს (Negative APR) მიეკუთვნება: ალბუმინი, ტრანსფერინი, ტრანსთორინი.

მწვავე ფაზის რეაქციის სასარგებლო გავლენა ანთებით პროცესზე დამოკიდებულია მასში შემავალი პროტეინების ინდივიდუალურ ფუნქციაზე. მათ აქვს უნარი

ანტიანთებითი, ჭრილობის შემახორცებელი და ანტიტოქსიური ადაპტაციური შესაძლებლობების განვითარების. ანთეზა არის კომპლექსური, კარგად ორკესტრირებული პროცესი, რომელშიც მონაწილეობას იღებს მრავალი სხვადასხვა ტიპის უჯრედი და მოლეკულა, რომლებსაც შესწევთ უნარი ანთებითი პროცესის დაწყების, გაფართოების, გაღრმავების და ასევე პროცესის ალაგების და დასრულების. აღნიშნულ პროცესში მონაწილე პროტეინებს გააჩნიათ მულტიფაქტორული ფუნქციები ანთეზის სხვადასხვა ფაზის და დროის სხვადასხვა მომენტში.

ნებისმიერი სახის ცვლილება, იქნება ეს პლაზმაში პროტეინების კონცენტრაცია თუ ფიზიოლოგიური, ბიოქიმიური, ქცევითი და კვებითი ცვლილება, დამოკიდებულია ანთებითი ციტოკინებით ინდუცირებულ მწვავე ფაზის რეაქციაზე. სწორედ ანთებითი ციტოკინების სიჭარბე და დისბალანსია ფატალური შედეგების მიზეზი სეპტიური შოკის დროს(114;116;90;105).

C-რეაქციული ცილის როლი. იგი გავლენას ახდენს ანთებითი პროცესის სხვადასხვა ეტაპზე, მას ორი ძირითადი ეფექტი აქვს: პრო- და ანტიანთებითი მოქმედება. უმნიშვნელოვანეს ეფექტად მისი ანტიანთებითი მოქმედება განიხილება. კერძოდ, მას აქვს უნარი ხელი შეუწყოს პათოგენის ამოცნობას, ელიმინაციას და გაზარდოს აპოფტოზური უჯრედების კლირენსი. C-რეაქციული ცილის სასარგებლო ფუნქცია მდგომარეობს მის უნარში დაიჭიროს ფოსფოქოლინი, რომელსაც შეუძლია ერთრდოულად აღმოაჩინოს როგორც უცხო პათოგენი, ასევე მის მიერ დაზიანებული უჯრედის შემადგენელი ფოსფოლიპიდი. C-რეაქციული ცილას ასევე შეუძლია კომპლიმენტური სისტემის გააქტიურება Fc რეცეპტორების მიერ ფაგოციტების დაჭერით, პათოგენის და სამიზნე უჯრედის ელიმინაციის დაწყება ანთეზის უჯრედული და ჰუმორული ეფექტური მექანიზმების მეშვეობით. C-რეაქციული ცილის აღნიშნულ უნარს ზოგჯერ შესაძლოა უარყოფითი გავლენა ქონდეს. მაგალითად იმუნური თრომბოციტოპენიისას მომატებული C-რეაქციული ცილა

აღნიშნული მექანიზმით იწვევს ისადაც შემცირებული თრომბოციტების დაზიანებას(110;112;113).

C-რეაქციული ცილის პროანთებით ეფექტი მოიცავს: კომპლემენტური სისტემის გააქტიურებას, მონოციტების ინდუცირებას გამოყონ ანთებითი ციტოკინები და ქსოვილოვანი ფაქტორები და IL-6 რეცეპტორების დაზიანებას. ამგვარად, ზოგიერთ შემთხვევაში ქსოვილთა დაზიანების საპასუხოდ წარმოქმნილი C-რეაქციული ცილა, შესაძლოა თვითონ იყოს ქსოვილთა დაზიანების გაღრმავება-გაუარესების მიზეზი.

C-რეაქციული ცილის მსგავსად, ანთებით პროცესში მწვავე ფაზის რეაგენტებს სხვადასხვა ფუნქციური როლი აქვთ. მაგალითად: ანტიანთებითი, ანთების დამხმარე თუ ინიციატორი, ჭრილობის შეხორცებაზე მოქმედი და სხვა(98;110;111);

შრატის ამილოიდი A (SAA): მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, რომელიც გავლენას ახდენს ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმზე ანთების დროს. იგი აძლიერებს ფაგოციტური უჯრედების და ლიმფოციტების ადგეზიის და ჰემოტაქსისის უნარს. თუმცა ზოგიერთ ქრინიკული ანთებითი პროცესის დროს შრატის ამილოიდი A-ს ქსელური, ჭარბი პროდუქცია შესაძლოა ძალიან სახიფათო იყოს, მისი ქსოვილებში დაგროვების და სისტემური ამილიოდოზის განვითარების გამო.

ფიბრინოგენი და ჰაპტოგლობინი გავლენას ახდენენ ჭრილობის შეხორცებაზე. ფიბრინოგენი იწვევს ენდოთელური უჯრედების ადჰეზიას, გაფართოებას და პროლიფერაციას რაც განაპირობებს დაზიანებული ქსოვილების აღდგენას. ჰაპტოგლობინი აღნიშნულ ფუნქციას ანგიოგენეზიის სტიმულაციით აღწევს.

ჰეპციდინი ღვიძლში წარმოქმნილი პროტეინია, რომელიც იწვევს შრატში რკინის კონცენტრაციის დაქვეითებას, ნაწლავებში რკინის შეწოვის დარღუვნის და მაკროფაგების მიერ რკინის გამონთავისუფლების შეფერხების გზით(84;85;118;120).

მწვავე ფაზის რეაგენტების კვლევას კლინიკური ღირებულება გააჩნია, ისინი მიუთითებენ ანთებითი პროცესის არსებობას და მის ინტენსივობას. თუმცა მათ არ

გააჩნიათ სპეციფიურობა კონკრეტული ანთებითი დაავადების მიმართ. ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი მწვავე ფაზის რეაგენტებს მიეკუთვნება: ედს და C-რეაქციული ცილა. აღსანიშნავია რომ ზოგჯერ ადგილი აქვს ამ ორი მარკერის ურთიერთსაწინააღმდეგო მაჩვენებლებს, რაც აიხსნება ანთების სხვადასხვა ფაზაში ციტიკონების განსხვავებული ზეგავლენით მწვავე ფაზის პროტეინებზე და ასევე ედს-ის მაჩვენებელზე ისეთი ფაქტორების ზემოქმედებით რომლებიც არ არიან ანთებასთან უშუალო კავშირში.

შრატის ამილოიდი A (SAA) მსგავსია C-რეაქციული ცილის და ზოგიერთი კვლევის მონაცემით იგი წარმოადგენს ანთების უფრო სენსიტიურ მარკერს, თუმცა რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკაში ნაკლებად გამოიყენება(110;113;118).

ედს-ი წარმოადგენს მწვავე ფაზის რეაქციის არაპირდაპირ მაჩვენებელს, ძირითადად ფიბრინოგენით განპირობებულს და მასზე გავლენას ახდენს ბევრი სხვა გარემომცველი ფაქტორი, რომელიც არ არის ანთებით პროცესთან უშუალო კავშირში. მაგალითად: ერითროციტის ზომა, ფორმა, რაოდენობა და ასევე სხვა ტექნიკური ფაქტორები(78;114). კერძოდ, ედს-ი იმატებს სისტემური და ლოკალური, ინფექციური და არაინფექციული ანთებითი დაავადებების დროს, ონკოლოგია, ტრამვა, იშემია, ქსოვილთა დაზიანება. სხვადასხვა რეტროსპექტური კვლევებით დადგენილი ფაქტია რომ ედს-ის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი ფიქსირდება ინფექციური ანთების დროს. სხვა ფაქტორებიდან აღსანიშნავია ასაკი და სქესი, ედს-ის მაჩვენებელი იმატებს ასაკთან ერთდა და ცოტათი უფრო მაღალია ქალებში კაცებთან შედარებით. ანემია, საყოველთაოდ ცნობილი, რომლის დროსაც აჩქარებულია დალექვის პროცესი. თირკმლის დაავადებები, ედს-ის საკმაოდ მაღალი ციფრებით იმატებს ნეფრიტული სინდრომის, ბოლო სტადიის თირკმლის დაავადების და არაეფექტური დიალიზის შემთხვევაში. თუ სახეზე არ არის სხვა რაიმე სიმპტომი და ნიშანი, იზოლირებულად ედს-ის მატება თირკმლის პათოლოგიის დროს არ მიაჩნება მწვავე ანთებით პროცესზე ან

ონკოლოგიაზე(78;96;106;117). სიმსუქნე, რომლის დროს იმატებს ორივე მაჩვენებელი ედს და C-რეაქციული ცილა, რაც აიხსნება ცხომოვანი ქსოვილის მიერ პროდუცირებული ციტოკინ IL6 ზეგავლენით. ოთახის მაღალი ტემპერატურა იწვევს ედს-ის მატებას.

ედს-იკლებს ერთროციტების სხვადასხვა პათოლოგიების დროს: ანიზოციტოზი, პოიკილოციტოზი, მიკრიციტოზი, პოლიციტემია. უკიდურესად მაღალი ლეიკოციტოზი, შრატში ნაღვლის მჟავების მაღალი კონცენტრაცია, ჰიპოფიბრინოგენემია, გულის უკმარისობა, კახექსია. ტექნიკური ფაქტორები: მოკლე სინჯარა, ოთახის დაბალი ტემპერატურა, კოლტის არსებობა შრატში(85;93;119).

2.4 კუჭის კიბოს ქირურგიული მენეჯმენტი

კუჭის კიბოს გავრცელება და სიკვდილობა მნიშვნელოვნად შემცირდა მსოფლიოში ბოლო რამოდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, თუმცა იგი დღემდე რჩება ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ავთვისებიან დაავადებად, რომელსაც განსხვავებული გეოგრაფიული, ეთნიკური და სოციალურ-ეკონომიკური გავრცელება ახასიათებს (41;63). ბოლო 20 წლის განმავლობაში აღინიშნება დაავადების პროგნოზული გაუმჯობესება, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს კომპლექსური მიდგომით, ქირურგიული ჩარევის, პრე და პოსტოპერაციული პერიოდის გაუმჯობესებული მართვით(44;45). სიკვდილობის მაღალ სიხშირეს განაპირობებს დაავადების აგრესიული მიმდინარეობა და შორსწასული სტადია(60;65). ასევე სიკვდილობის მაღალ სიხშირის ხელშემწყობ ფაქტორად სახელდება სიმსივნის დისლოკაციის ადგილის ცვლილება. კერძოდ, სიმსივნის კუჭის სხეულიდან და ანტრალური ნაწილიდან პროქსიმალურ ნაწილში გადანაცვლება, რაც ბოლო 20 წლის

განმავლობაში ინტენსიურად შეინიშნება. აღნიშნული ფორმის სიმსივნე (კუჭის პროქსიმალურ ნაწილიდან საყლაპავზე გადასვლით), სიხშირის მატებით, მხოლოდ ფილტვის კიბოს და მელანომას ჩამორჩება. მიზეზი, სიმსუქნესთან კორელაციის გარდა ჯერჯერობით ნათელი არ არის. კუჭის პროქსიმალური ნაწილის დაზიანება ხასიათდება მეტი აგრესიულობით და ცუდი პროგნოზული მონაცემებით, ვიდრე დისტალური მიდამოს კიბო, რაც მიუთითებს ამ მიდამოში სიმსივნის განვითარების განსხვავებულ პათოგენეზზე კუჭის სხვა ნაწილებთან შედარებით(67;68;71).

კუჭის რეზექცია არის ყველაზე საუკეთესო გზა დაავადების გრძელვადიანი გამოჯანმრთელებისთვის. მაგრამ ყველაზე დიდი პრობლემა დაავადების ადრეულ სტადიაში იდენტიფიცირებაა, რაც ამ დაავადების სული განკურნების პოტენციური შესაძლებლობას იძლევა(160;163). თვით აშშ-იც, კუჭის კიბოს 2/3 -ის დიაგნოსტიკა ხდება დაავადების III და IV სტადიაზე და მხოლოდ 10 % დაავადების პირველ სტადიაზე.

კუჭის კიბოს სკრინინგი(166;167).

ადრეული კუჭის კიბოს აღმოსაჩენად, მასიური სკრინინგი ეფექტურია იმ ქვეყნებში, სადაც მაღალია დაავადების გავრცელება (ინსიდენსი), მაგ იაპონია, სადაც თითქმის ნახევარს ეს დიაგნოზი უდასტურდება ადრეულ სტადიაზე. სხვა ქვეყნებისთვის, შედარებით დაბალი გავრცელების (ინსიდენსი) რეგიონებისთვის, მათ შორის აშშ, ნაკლებად მომგებიანი და არაეფექტურია(166;69;70).

კუჭის კიბოს სკრინინგი მოიცავს 2 მოდალობას: ზედა ენდოსკოპია და კონსტრასტული რადიოგრაფია.

კუჭის კიბოს მომატებული რისკის მქონე დიაგნოზებს მიეკუთვნება:

- კუჭის ადენომა
- პერნიციოზული ანემია
- კუჭის ნაწლავური მეტაპლაზია

- ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი
- ლანჩის სინდრომი

ჯანმრთელი, ასიმპტომური პირების რუტინული კვლევა H.Pylori-ინფექციაზე კუჭის კიბოს ინსიდენსის შემცირების მიზნით არარეკომენდირებულია(54;71;72;73).

2.4.1. D1/D2/D3 ლიმფოდისექცია

დიდი ონკოცენტრების უმეტესობა, გარკვეულ აზრთა სხვადასხვაობის მიუხედავად, გაფართოებულ ლიმფოდისექციას D2 ანიჭებენ უპირატესობას D1 შედარებით.

NCCN სამკურნალო გაიდლაინის რეკომენდაციით კუჭის კიბოს რეზექცია მოიცავს რეგიონული ლიმფური კვანძების, მათ შორის პრეგასტრული (D1) კუჭის მარცხენა არტერიის, ღვიძლის საერთო არტერიის, ფაშვის ღეროს, ელენთის კარის და ელენთის არტერიის(D2) ლიმფური კვანძების ამოკვეთას. მიზანს წარმოადგენს 15 და მეტი ლიმფური კვანძის შესწავლა(182;185;186).

მრავალი ქირურგიული ექსპერტიზის და პოსტოპერაციული პერიოდის შესწავლის შედეგად დადგენილია რომ გაფართოებული ლიმფოდისექცია (D2) ელენთის და პანკრეასის შენარჩუნებით უპირატესია სისციცხლის გადარჩენის თვალსაზრისით, პოსტოპერაციული სიკვდილობის შემცირების გამო. ამის საპირისპიროდ

პარააორტული(D3)ლიმფოდისექცია სიციცხლის გადარჩენის თვალსაზრისით არ წამოადგენს უპირატესობას D2 შედარებით, პირიქით ამ შემთხვევაში, ყველაზე

მაღალია პოსტოპერაციული სიკვდილობა. ამიტომ D3 ლიმფოდისექცია არ არის მიჩნეული კუჭის კიბოს მკურნალობის ქირურგიულ მეთოდად(186;188;189). რაც

შეეხება რუტინულ სპლენექტომიას ან დისტალურ პანკრეატექტომიას კუჭის

რეზექციის დროს, ადგილი აქვს ავადობის და სიკვდილობის გაზრდას სიციცხლის გადარჩენის გაუმჯობესების გარეშე. ამის გამო, მისი წარმოება უნდა ხდებოდეს

მხოლოდ სიმისვნის უშუალოდ ორგანოში ინვაზიის, გავრცელების დროს და არა რუტინულად. აღსანიშნავია რომ ტერმინი „გაფართოებული (D2) ლიმფოდისექცია“ თავისთავად არ გულისხმობს და არ მოიცავს სპლენექტომიას და/ან დისტალურ პანკრეატექტომიას(175;182;185).დისკუსია ოპტიმალური ლიმფოდისექციის შესახებ არ ცხრება ქირურგიულ საზოგადოებაში და აღნიშნული საკითხი წარმოადგენს მწვავე საკამათო თემას . იაპონელი და კორეელი ქირურგები უპირატესობას გაფართოებულ ლიმფოდისექციას (D2) ანიჭებენ სიცოცხლის გადარჩენის თვალსაზრისით (აზიის ქვეყნების მონაცემების დასავლეთის მონაცემებთან შედარებით)(182;188).იაპონელი ქირურგები კუჭის ლიმფურის კვანძების სადრენაჟო სისტემას 16 სადგურად ყოფენ. 1-6 არის პერიგასტრული, დანარჩენი 10 მსხვილი სისხლძარღვების მიმდებარედ, პანკრეასის უკან და აორტის გასწვრივ(188,190).

- D1 ლიმფოდისექცია იგივე ლიმიტირებულ დისექცია მოიცავს მხოლოდ კუჭის ირგვლივ 1-7 სადგურამდე ლიმფურ კვანძებს. D1 (+) პლუს ლიმფოდისექცია მოიცავს D1+ ლიმფოდისექციას დამატებული სადგურები: 8a, 9, და 11p.
- D2 ლიმფოდისექცია იგივე გაფართოებულ ლიმფოდისექცია მოიცავს ღვიძლის გასწვრივი, კუჭის მარცხენა, მუცლის და ელენთის არტერიის ლიმფური კვანძებს, ისევე როგორც ელენთის კარის ლიმფური კვანძებს (სადგური 1- დან 12a- მდე)
- D3 ლიმფოდისექცია იგივე დიდი გაფართოებულ ლიმფოდისექცია მოიცავს D2 ლიმფოდისექციას დამატებული ღვიძლის პორტული და პერიაორტული რეგიონის ლიმფური კვანძების დისექციას (სადგური 1 to 16). აღნიშნულს მოიხსენიებენ ასევე ტერმინით D2 ლიმფოდისექცია (+) პლუს პერაორტული დისექცია (PAND).

აზიისა და დასავლეთის პოპულაციაზე ჩატრებულმა (მრავალობითი, პროსპექტული, რანდომული) კვლევის შედეგებმა ვერ გამოავლინა აშკარა უპირატესობა, სისცოცხლის გადარჩენის თვალსაზრისით D2 /D1 ლიმფოდისექციის, ისევე როგორც D3/ D2 ლიმფოდისექციის შედარების დროს(180;182;186;188). როგორც

ზემოთ ავღნიშნეთ, მრავლად ჩატარებული რანდომული, კლინიკური კვლევების მიუხედავად ვერ გამოავლინდა D2 ლიმფოდისექციის აშკარა უპირატესობა D1 შედარებით, თუმცა ორი დიდი კვლევის, ჰოლანდიური და სამედიცინო კვლევების საბჭოს (MRC) მონაცემებმა აჩვენა მცირედი უპირატესობა D2 ლიმფოდისექციის სასარგებლოდ. ხოლო გრძელვადიანი მონაცემების ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, დაავადების საბოლოოდ განკურნების და სიცოცხლის გადარჩენის მაღალი მაჩვენებლები, მიუხედავად პოსტოპერაციულ პერიოდში ორჯერ მაღალი სიკვდილობის და ავადობისა(182;183;190).

სამედიცინო კვლევების საბჭოს (MRC) კვლევა: რანდომულად შერჩეული 400 პაციენტი კუჭის კიბოს დიაგნოზით, შედარდა D2 / D1 ლიმფოდისექცია. პოსტოპერაციული ავადობა იყო ბევრად უფრო მაღალი D2 ჯგუფში (46% წინააღმდეგ 28%) ისევე როგორც პოსტოპერაციული სიკვდილობა (13% წინააღმდეგ 6%). აღნიშნულ ჯგუფში მაღალი პოსტოპერაციული სიკვდილობა და ავადობა აშკარად დაკავშირებული იყო სპლენექტომიის, დისტალური პანკრეატექტომიის და მასიური ლიმფოდისექციის ლიბერალურ გამოყენებასთან. თუმცა კვლევის გრძელვადიანი მონაცემების შეფასებისას აღმოჩნდა შეუსაბამოა ჯგუფებს შორის. კერძოდ, 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებლები მცირედ ჩამორჩებოდნენ პროცენტულად D1 ჯგუფს მიუხედავად D2 ჯგუფის გაორმაგებული პოსტოპერაციული სიკვდილობისა (5 წლიანი გადარჩენის სიხშირე 33% წინააღმდეგ 35%)(182;188;191;202;203). ჰოლანდიაში ჩატარებული უდიდესი რანდომული კვლევა(199;205), რომელიც კუჭის კიბოს კვლევის ჰოლანდიური ჯგუფის მიერ იქნა წარმოებული, აკვირდებოდა კუჭის კიბოთი დაავადებულ 711 პაციენტს და ერთმანეთს ადარებდნენ ქირურგიული ჩარევის მამტაბებს, გაფართოებულ D2 ლიმფოდისექციას ლიმიტირებულ D1 ლიმფოდისექციასთან. აღნიშნული კვლევა ხორციელდებოდა იაპონელი ქირურგების მეთვალყურეობით. მათ უზრუნველყვეს 11 ჰოლენდიელი ქირურგის კვალიფიცირება გაფართოებული ლიმფოდისექციის ტექნიკურ საკითხებში და უშუალოდ აკონტროლებდნენ ოპერაციულ პროცედურებს.

ორივე მაჩვენებელი, პოსტოპერაციული სიკვდილობა (10% წინააღმდეგ 4 %) და ავადობა (43% წინააღმდეგ 25 %) იყო გაცილებით მაღალი D 2 ჯგუფში და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა სიცოცხლის გადარჩენის თვალსაზრისით აღნიშნულ ჯგუფში ვერ იქნა აღმოჩენილი, ვერც ადრეულ და ვერც მოგვიანებითი მონაცემებით, მხოლოდ მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული დაავადების რეციდივის მაჩვენებელი(188;202;205).

ჰოლანდიური კვლევა განახლდა 15 წლის შემდეგ. არც ამ შემთხვევაში გამოვლინდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა გადარჩენის თვალსაზრისით გაფართოებული ლიმფოდისექციის D2 დროს (22% წინააღმდეგ 28% D1 / D2, შესაბამისად, $p=0.34$). თუმცა, კუჭის კიბოსთან ასოცირებული სიკვდილობის სტატისტიკურად მაღალი სიხშირე დაფიქსირდა D1 ლიმფოდისექციის ჯგუფში (48% წინააღმდეგ 37%)(180;186;188;205).

ზემოთ აღწერილი ორი კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია საშუალებას იძლევა მხარდაჭერილ იქნას კონცეფცია, თუ D2 ლიმფოდისექცია ჩატარდება ნაკლები პოსტოპერაციული სიკვდილობით, თუნდაც ისეთი როგორც D1 ლიმფოდისექციის დროს (რაც საკმაოდ დაბალია მაღალ კვალიფიციურ კლინიკებში), მაშინ ეს მნიშვნელოვნად გაზრდის სიცოცხლის გადარჩენის მაჩვენებლებს კუჭის კიბოს დროს(181;203).

კობრენის ანალიზი: D2 ლიმფოდისექციის უპირატესობის შესახებ მოიცავს უახლესი 5 რანდომული კვლევის მეტაანალიზს და მდგომარეობს შემდეგში, რადგან არ გამოვლინდა D2 ლიმფოდისექციის მნიშვნელოვანი უპირატესობა არც სიცოცხლის გადარჩენის საერთო მაჩვენებლის ($n = 5$ trials, hazard ratio [HR] 0.91, 95% CI 0.71-1.17) და არც დაავადების გარეშე გადარჩენის მაჩვენებელში (DFS; $n = 3$ trials, HR 0.95, 95% CI 0.84-1.07) , სამაგიეროდ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება დაავადების სპეციფიური გადარჩენის მაჩვენებელში D2 ლიმფოდისექციის სასარგებლოდ (HR 0.81, 95% CI 0.71-0.92). უნდა ითქვას რომ აღნიშნული

მტკიცებულება არის საშუალო ხარისხის. D2 ლიმფოდისექცია არის ასოცირებული მაღალ პოსტოპერაციულ სიკვდილობასთან (შედარებითი რისკი [RR] 2.02, 95% CI 1.34-3.04)(198;199;202;205).

მიუხედავად ამისა, (ESMO) სამედიცინო ონკოლოგიის ევროული საზოგადოების და (NCCN) სამკურნალო გაიდლაინის რეკომენდაციით რომელიც დაფუძნებული 5 წლის კოხრენის მეტაანალიზის და უახლესი ჰოლანდიური კვლევის შედეგებზე, D2 ლიმფოდისექციას ენიჭება უპირატესობა პოტენციურად განკურნებადი კუჭის კიბოს დროს(198;199;201).

კუჭის კიბოს სრული ქირურგიული ერადიკაცია, მიმდებარე ლიმფური ჯირკვლების დისექციით წარმოადგენს საუკეთესო გზას სიცოცხლის გრძელვადიანი გადარჩენის თვალსაზრისით. ქირურგიული მკურნალობის ტაქტიკა დამოკიდებულია კიბოს ჰისტოლოგიურ სახეობაზე, დაავადების კლინიკურ სტადიაზე და სიმსივნის ლოკალიზაციაზე. ძირითადი ქირურგიული მოსაზრებებით, უპირატესობა ქირურგიული მიდგომების შესახებ კუჭის რეზექციას და გაფართოებულ ლიმფური ჯირკვლების დისექციას ენიჭება. ოპტიმალური ლიმფოდისექციის საკითხი დღემდე რჩება საკამათო. მიუხედავად მრავლად ჩატარებული რანდომული კვლევის შედეგებისა, რომლებმაც ვერ დაამტკიცეს D2 ლიმფოდისექციის აშკარა უპირატესობა D1 შედარებით, მაღალი პოსტოპერაციული სიკვდილობის გამო, რაც აშკარად ასოცირებულია სპლენექტომიის, დისტალური პანკრეატექტომიის და ლიმფური კვანძების გაფართოებულ დისექციასთან, უახლესი ჰოლანდიური კვლევის და 2015 წლის კოხრენის მეტაანალიზით გამოვლინდა მნიშვნელოვნად დაბალი კიბო-სპეციფიური სიკვდილობის მაჩვენებელი D2 ლიმფოდისექციის შემთხვევაში, ვიდრე D1დროს. აქედან გამომდინარე რეკომენდირებულია D2ლიმფოდისექცია პოტენციურად განკურნებადი კუჭის კიბოს დროს(180;188;198;201;203;205).

2.5 სპლენექტომია

წარსულში, ელენტა მიჩნეული იყო როგორც სიცოცხლისათვის არააუცილებელი ორგანო. ძველი ბერძნები და რომაელები მარათონელებს ელენტას კვეთდნენ, რათა მათ უფრო სწრაფად და თავისუფლად ერბინათ. ელენტა საინტერესო და საიდუმლოებით მოცული ორგანოა, მისი ფუნქციიდან და სტრუქტურიდან გამომდინარე, ის თითქოს ორ ორგანოს წარმოადგენს. თეთრი პულპა ფუნქციონირებს როგორც იმუნური ორგანო, ხოლო წითელი პულპა როგორც ფაგოციტოზის განმახორციელებელი სტრუქტურა. ბოლო წლებია, აშშ-ში დიდი ყურადღება ეთმობა ელენტის შემანარჩუნებელი ოპერაციების წარმოებას(206;207). არაონკოლოგიურ პაციენტებთან სპლენექტომიის ძირითად ჩვენებას ტრამვა, ოპერაციის დროს შემთხვევითი დაზიანება და აუტოიმუნური ჰემოლიზური ანემია წარმოადგენს. აშშ-ში არაონკოლოგიურ 8,149 ვეტერანზე ჩატარებულმა კვლევამ- “სპლენექტომიის შემდგომი რისკების შეფასება ოცდაშვიდწლიანი დაკვირვებით” საინტერესო შედეგები აჩვენა(208): აღნიშნულ პოპულაციაში გამოვლინდა ინფექციის, თრომბოემბოლიის და ონკოლოგიური დაავადებების განვითარების მომატებული რისკები სპლენექტომიიდან 10 წლის შემდეგ. ბაქტერიული ინფექცია (პნევმონია, მენინგიტი, სეპტიცემია) სპლენექტომიის შემდგომი პერიოდის ყველაზე ხშირი და კარგად ცნობილი გართულება და ჰოსპიტალიზაციის ხშირი მიზეზია(209;210;211). ბოლო პერიოდია, ვენური თრომბოემბოლიური დაავადებები (პორტული, ფილტვის, ღრმა ვენების თრომბოზი) მიჩნეულია სპლენექტომიის მეორე პოტენციურ გართულებად, მათ შორის, პორტული ვენის თრომბოზი, რომელიც სხვებთან შედარებით, ყველაზე ხშირად გვხვდება. თუმცა, ზოგი კვლევა არ ადასტურებს თრომბოზის მომატებულ რისკს(210;214). ასევე, ბოლომდე ნათელი არ არის, მომატებულია თუ არა ონკოლოგიური დაავადებების განვითარების რისკები სპლენექტომიის შემდგომ პერიოდში(208,209). ზოგიერთი, მაგარამ არა ყველა

ეპიდემიოლოგიური კვლევით სპლენექტომია ასოცირებულია მალიგნიზაციის მომატებულ რისკთან. საინტერესო ფაქტია, რომ ძველი ეპიდემიოლოგიური კვლევის მონაცემებით, რომელიც ემყარება მეორე მსოფლიო ომის მონაწილე 740 ვეტერანის სპლენექტომიის შ/პერიოდის შესწავლას, რომელთაც სპლენექტომია გაუკეთდათ ტრავმული დაზიანების გამო, არ გამოუვლინდათ ონკოლოგიური დაავადებების განვითარების მომატებული რისკი. ასეთივე შედეგი აჩვენა 1,103 პაციენტზე ჩატარებულმა დანიურმა კვლევამ, ელენთის ტრავმული რუპტურის გამო გაკეთებული სპლენექტომიის შ/პერიოდის შესწავლით(205;208). სამაგიეროდ, სხვადასხვა კვლევებით გამოვლინდა ონკოლოგიური დაავადებების განვითარების მომატებული რისკი არატრამვული მიზეზებით გაკეთებული სპლენექტომიის შ/პერიოდის მონაცემების შესწავლით. აღნიშნული საკითხი დღესდღეობით არასაკმარისად არის შესწავლილი და საჭიროებს დამატებით კვლევებს. სპლენექტომია, წარმოებული გავრცელებული ონკოლოგიური დაავადების გამო, კერძოდ კუჭის კიბოს დროს, ხასითდება მაღალი ავადობის მაჩვენებლებით პოსტოპერაციულ პერიოდში. ძირითად ქირურგიულ გართულებებს შეადგენს: ინტრააბდომინალური აბსცესი, ანასტომოზის უკმარისობა, სისხლდენა პოსტოპერაციულ პერიოდში, პანკრეატიტი, პანკრეასის ფისტულა(208;209;211).

აღსანიშნავი ფაქტია, რომ იაპონიაში კუჭის კიბოს პროსპექტული 1987- 1999 წ.წ. მონაცემების დამუშავებით აღნიშნული გართულებების 50%-ზე მეტი გამოვლინდა 1987-1981 წლებში, მნიშვნელოვნად შემცირდა 1981-1991 წლებში, ხოლო 1991-1999 წლებში კი შემცირდა სიკვდილობის მაჩვენებელი; რაც შესაბამისი პრაქტიკული გამოცდილების დაგროვებით და გაუმჯობესებით აიხსნება(208;209).

საინტერესო და ამოუხსნელი ფაქტია, რომ არაონკოლოგიურ პაციენტებში ელენთის ამოკვეთის შემდეგ, პაციენტები არამარტო ჩვეულებრივ ცხოვრებას უბრუნდებიან, არამედ მათი მდგომარეობა უმჯობესდება კიდევ; კერძოდ, იკლებს და ქრება სიმძიმის შეგრძნება და ტკივილი მარცხენა ფერდქვეშა არეში, წყდება

ერიტროციტების და თრომბოციტების გაძლიერებული დაშლა, სპლენექტომიის შემდეგ, მცირე ხნის განმავლობაში, სისხლში ლეიკოციტების და თრომბოციტების რაოდენობა მკვეთრად იმატებს, თუმცა 2-3 კვირაში ნორმას უბრუნდება. შესაძლოა დიდხანს შეცვლილი დარჩეს ერიტროციტების ზომა და ფორმა, მაგრამ პაციენტის ზოგად მდგომარეობაზე ეს არ აისახება; ყოველივე ზემოთქმულის მუხედევად, შეუძლებელია ორგანოს ამოკვეთამ ადამიანის ორგანიზმს არავითარი კვალი არ დაამჩნიოს; კიდევ უფრო საინტერესოა, როგორ აისახება სპლენექტომია ონკოლოგიურ პაციენტებში და უშუალოდ პოსტოპერაციულ პერიოდში(212;214;215;217).

3.კვლევის მასალა და მეთოდები

სადოქტორო ნაშრომი განხორციელდა 2018-2021 წწ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის შინაგან დაავადებათა N3 დეპარტამენტის და „ნიუვიჟენ“ საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალის ბაზაზე.

ჩვენ ასევე შევისწავლეთ რეოლოგიური მექანიზმების როლი სისხლის ელექტროფიზიკურ თვისებებთან და რკინის მეტაბოლიზმთან მიმართებაში კუჭის კიბოს დროს, რაც განხორციელდა ლისაბონის უნივერსიტეტში, სსიპ შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგრანტო დაფინანსებით N PHDF- 21-881 “რეოლოგიური მექანიზმების როლის დადგენა სისხლის ელექტრო-ფიზიკური თვისებებთან და სისხლში რკინის რაოდენობასთან მიმართებაში კუჭის კიბოს დროს “.

კვლევის დაწყებამდე, ჩვენს მიერ, სპეციალურად ამ კვლევისთვის შეიქმნა დოკუმენტი - „ინფორმირებული თანხმობა“, რომელიც დამტკიცებულ იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ.

საქართველოს კანონმდებლობის გათვალისწინებით, კვლევაში ჩართულმა პირებმა ხელი მოაწერეს ინფორმაციული თანხმობის აღნიშნულ ფორმას.

ჩვენს მიერ, შესწავლილ იქნა კუჭის კიბოთი დაავადებული, სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის 40-72წლამდე (საშუალო ასაკი იყო 54 ± 9.1 წელი), ორივე სქესის, 42 (27 და 15) პაციენტი, რომელიც წარმოდგენილ იქნა ორ (2) კლინიკურ ჯგუფად. პირველი ჯგუფი (15 პაციენტი), სადაც გაკეთდა კუჭის გაფართოებული ლიმფოდისექცია სპლენექტომიით და მეორე ჯგუფი (27 პაციენტი), სადაც გაკეთდა კუჭის გაფართოებული ლიმფოდისექცია სპლენექტომიის გარშე. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილ იქნა ჯანმრთელი მოხალისეებით, რომელთა საშუალო ასაკი და სქესობრივი გადანაწილებაც საკვლევი ჯგუფის მსგავსი იყო, ხოლო ანემიის და ანთების მარკერების შედარება ხდებოდა სტანდარტით დადგენილ კლინიკურ ნორმებთან. ლისაბონის უნივერსიტეტში, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა კუჭის კიბოთი დაავადებული 20 პაციენტი, ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ მე-7 დღეს. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფებში სქესობრივი გადანაწილება და საშუალო ასაკი (54 ± 9.1 წელი) ერთმანეთის მსგავსი იყო. საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა ჯანმრთელი მოხალისეებით და ორივე ჯგუფში, შესწავლილ იქნა ერთნაირი მაჩვენებლები (იხილეთ ცხრილი 1.). კვლევაში ჩართვამდე, ყველა პაციენტს, ჩაუტარდა კუჭის კიბოს დიაგნოსტიკისთვის ჯანდაცვის ოფიციალური სტანდარტით გათვალისწინებული რუტინული ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული კვლევები: კუჭის ენდოსკოპიური კვლევა ბიოფსიით და შემდგომი ჰისტოპათოლოგიური შესწავლით; სისხლის საერთო და ბიოქიმიური ტესტები; ეკგ; მუცლის და გულმკერდის ღრუს კომპიუტერული ტომოგრაფია; ონკომარკერები.

აღნიშნული კლინიკური სტანდარტით გათვალისწინებული კვლევების მონაცემთა ბაზა მისაწვდომი იყო ჩვენთვის მასპინძელ დაწესებულებასა და კლინიკებს შორის შეთანხმებისა და პაციენტების საინფორმაციო თანხმობის საფუძველზე.

სადოქტორო ნაშრომი წარმოებულია რეტროსპექტულად, „ნიუვიჟენ“ საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალის ბაზაზე, ავადმყოფობის ისტორიის, კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევის შედეგების, დროის სხვადასხვა მონაკვეთში მიღებული მონაცემების შესაბამისი სტატისტიკური ანალიზის საფუძველზე.

ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა : ორივე სქესის, ზრდასრული პაციენტები, რომლებმაც მომართეს კლინიკას კუჭის კიბოს დიაგნოზით. დაავადების სხვადასხვა სტადიის, მაგრამ ქირურგიულ მკურნალობას დაქვემდებარებული და მხოლოდ პოსტოპერაციული მასალის შემდგომი ჰისტოპათოლოგიური შესწავლით მიღებული კუჭის ადენოკარცინომის შემთხვევები.

გამოთიშვის კრიტერიუმები იყო: პოსტოპერაციულ პერიოდში განვითარებული სხვადასხვა ქირურგიული თუ არაქირურგიული გართულებები:

ინტრააბდომინალური აბსცესი, ანასტომოზის უკმარისობა, სისხლდენა, პანკრეატიტი, პნევმონია, საშარდე გზების ინფექცია და სხვა. ასევე თანდართული მძიმე და ქრონიკული პათოლოგიები (გიდ, ფქოდ, შაქრიანი დიაბეტი, ქრონიკული ჰეპატიტები, შიდსი, ღვიძლის ციროზი, მძიმე ანემია).

პოსტოპერაციული პერიოდის მართვის თავისებურებები: ყველა პაციენტს უატრდებოდა- გასტროინტესტინური სისტემის დეკომპრესია (ნაზოგასტრული ზონდით), შესაბამისი ინფუზიური და პარენტერალური თერაპია, შესაბამისი ანტიბიოტიკო და ანტიკოაგულაციური თერაპია, საჭიროებისამებრ ანტიემეტური და ანალგეზიური თერაპია, პაციენტის დროში ადეკვატური აქტივაცია, დიეტა.

ნაშრომის სტრუქტურა: ნაშრომი მოიცავს 12 თავს; 120 გვერდს; 5 ცხრილს; 13 ნახატს.

სადოქტორო ნაშრომში ლიტერატურულ წყაროებად წარმოდგენილია მსოფლიოს მონაცემები, შეფასებულია უახლესი რანდომიზირებული და კოჰორტული კვლევების შედეგები, თანამედროვე რეკომენდაციები და პროტოკოლები.

3.1 კვლევის დიზიანი

კვლევისთვის საჭირო მასალის (სისხლის) აღება ხდებოდა დაგეგმილი ოპერაციიდან 48 სთ-ით ადრე (I წერტილი), უშუალოდ ოპერაციის დროს (II წერტილი), ოპერაციის შემდგომ 48 სთ-ში (III წერტილი) და საბოლოოდ 2კვირაში (IV წერტილი). ყველა ეპიზოდში, გარდა II წერტილისა, სისხლის სინჯების აღება ხდებოდა V. Cubitalis- იდან. მეორე (II) ეპიზოდში სისხლის აღება ხდებოდა უშუალოდ ოპერაციის მსვლელობის დროს სხვადსხვა ვენებიდან (V. cubitalis, V. Short gastric და V.Lienalis) ერთდროულად. ვენური სისხლის აღება ოპერაციის დროს ხდებოდა ელენტის ან კუჭ-ელენტის მოკლე ვენიდან სელდინგერის მეთოდით. ელენტის კარის და მიმდებარე ლიმფური ჯირკვლების რევიზიის შედეგად ხდებოდა კუჭ-ელენტის იოგის, არტერის და ვენის მობილიზაცია, ვენა აღებულ იყო ორი ლიგატურის საშუალებით და პუნქციით ხორციელდებოდა საჭირო რაოდენობით სისხლის აღება. შემდგომ ხდებოდა დამატებითი ლიგატურის დადება.

ქირურგიული თვალსაზრისით ზემოდ აღწერილი ჩარევა წარმოადგენს ტექნიკურად მარტივ მანიპულაციას და არ ითხოვს ქირურგისაგან დამატებით უნარ-ჩვევებს, არ ზრდის ოპერაციის ხანგრძლივობას და ინტრაოპერაციული რისკების ალბათობა რჩება უცვლელი. სისხლძრღვის მცირე ზომის გამო, არ ზიანდება ორგანოს სისხლის მიმოქცევა. სისხლძრღვის ორმხრივი გადაკვანძვის და მისი შემდგომი ობლიტერაციის გამო სისხლდენის განვითარების ალბათობა პრაქტიკულად ნულის ტოლია. აღნიშნული ჩარევა ეთიკის კომისიის მიერ ჩაითვალა როგორც უსაფრთხო მანიპულაცია და სპეციალურად ამისთვის შეიქმნა დამატებითი დოკუმენტი: „ააიპ რეოლოგთა საზოგადოების ინოვაციური ტექნოლოგიების და კლინიკური კვლევების განყოფილება- ინფორმაციული თანხმობა“. კვლევაში მონაწილე ყველა პირი გაეცნო აღნიშნულ დოკუმენტს და თანხმობა დაადასტურებულ იქნა შესაბამისი ხელმოწერით.

ანთების მარკერებად მიჩნეულ იქნა და შეფასება მოხდა შემდეგი პარამეტრებით:
ლეიკოციტები (WBC), ედს(ESR), ცრპ(CRP),ფიბრინოგენი (FB). (პარამეტრები ჩვენს მიერ შეფასებულ იქნა ანალიზატორ Humancounti-s (გერმანია) და A-15 Biosistems სრულ ავტომატზე.)

ანემიის მარკერებად მიჩნეულ იქნა და შეფასება მოხდა შემდეგი პარამეტრებით: :
ჰემოგლობინი(HGB), ჰმატოკრიტი(HCT), ერითროციტების საერთო რიცხვი(RBC), ერითროციტების საშუალო მოცულობა(MVC), ჰემოგლობინის საშუალო შემცველობა ერითროციტებში (MCH), ჰემოგლობინის საშუალო კონცენტრაცია ერითროციტებში(MCHC). (პარამეტრები ჩვენს მიერ შეფასებულ იქნა ანალიზატორ Humancounti-s (გერმანია), Carton 1-ის (გერმანია) და A-15 Biosistems სრულ ავტომატზე.

ჰემორეოლოგიის მარკერად მიჩნეულ იქნა და ჰემორეოლოგიის შეფასება მოხდა ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის (EAI-RBC) განსაზღვრით, რაც წარმოადგენს მხედველობის არეში არსებულ აგრეგირებულ ერითროციტების ფართობის შეფარდებას ერითროციტების სრულ ფართობთან, გამოსახულს პროცენტებში. ერითროციტების აგრეგაცია შესწავლილი იქნა ქართული მეთოდის "Georgian technique "გამოყენებით.

ჰემორეოლოგიური პარამეტრების შესწავლა განხორციელდა ერთდროულად როგორც სისტემურ სისხლის მომოქცევაში, ასევე ლოკალურად, წარმოქმნილი სიმსივნის არეში, უშუალოდ ქირურგიული ოპერაციის დროს და ასევე დანარჩენ პარამეტრებთან(ანთება, ანემია) ერთად დროის სხვადასხვა მონაკვეთში, კერძოდ: ოპერაციამდე 48 საათის , ოპერაციის შემდეგ 48 საათის და საბოლოოდ 2 კვირის შემდეგ(სქემა N2).

I წერტილი (ოპერაციამდე 48 სთ განმავლობაში):

პერიფერიული იდაყვის (V. Cubitalis) ვენიდან აღებულ იქნა 7მლ სისხლი.
გამოკვლეულ იქნა სსა, ცრპ, ფიბრინოგენი და რეოლოგია - ერითროციტების
აგრეგაციის ინდექსი .

II წერტილი (ოპერაციის მსვლელობის დროს):

პერიფერიული იდაყვის ვენიდან (V. Cubitalis) აღებული იქნა 2 მლ სისხლი. ასევე 2
მლ სისხლი იქნა აღებული ინტრააბდომინალურად, ელენთის ვენიდან (V.Lienalis)
მხოლოდ იმ ჯგუფში, სადაც შესრულდა სპლენექტომია და კუჭ-ელენთის მოკლე
ვენიდან (V. Short gastric) მეორე სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში და გამოკვლეულ
იქნა რეოლოგია - ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი.

III წერტილი(ოპერაციიდან 48 სთ-ის განმავლობაში):

პერიფერიული იდაყვის (V. Cubitalis) ვენიდან აღებულ იქნა 7 მლ სისხლი.
გამოკვლეულ იქნა სსა, ცრპ, ფიბრინოგენი და რეოლოგია - ერითროციტების
აგრეგაციის ინდექსი .

IV წერტილი (ოპერაციიდან 2 კვირის შემდეგ) :

პერიფერიული იდაყვის(V. Cubitalis) ვენიდან აღებულ იქნა 7 მლ სისხლი.
გამოკვლეულ იქნა სსა, ცრპ, ფიბრინოგენი და რეოლოგია - ერითროციტების
აგრეგაციის ინდექსი.

დაგეგმილი კვლევისთვის საჭირო მასალის (სისხლის) აღება , მისი შენახვა, კვლევა,
დამუშავება, უტილიზაცია განხორციელდა ჰელსინკის დეკლარაციით
განსაზღვრული ნორმების და საქართველოს კანონმდებლობის შესაბამისად კერძოდ,
ინფორმაციული თანხმობა, კლინიკის შიდა განაწესი, ქირურგიული დეპარტამენტის
მიერ შემუშავებული სტანდარტი და რეოლოგია საერთაშორისო ორგანიზაციის და

და ანალიტიკური სერვისების დეპარტამენტის მიერ გაცემული კლინიკო-ექსპერიმენტული რეკომენდაციები.

ლისაბონის უნივერსიტეტში გამოკვლევულ იქნა ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი, როგორც რეოლოგიური მარკერი, ელექტროფიზიკურ თვისებებთან და რკინის მეტაბოლიზმთან ერთად.

შესწავლილ იქნა: ჰემოგლობინი, ტრანსფერინი, ფერიტინი, რკინა სისხლში ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ მე-7 დღეს.

პერიფერიული იდაყვის (V. Cubitalis) ვენიდან აღებულ იქნა 7 მლ სისხლი, კუჭის კიბოს მქონე 20 პაციენტში ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდგომ მე-7 დღეს.

3.2 კვლევის მეთოდები

კვლევაში მონაწილე პაციენტების და საკონტროლო ჯგუფებში გამოკვლევულ იქნა ჰემორეოლოგიური პარამეტრი - ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი, რომელიც საშუალებას იძლევა შევაფასოთ ერთროციტების აგრეგაცია რაოდენობრივად, რასაც მოკლებულია დღემდე არსებული სხვა მეთოდები. იგი წარმოადგენს მხედველობის არეში არსებული აგრეგირებული ერთროციტების ფართობის შეფარდებას ერთროციტების სრულ ფართობთან გამოსახულს პროცენტებში. ამ ანალიზის განხორციელება შესაძლებელია ტექსტურული ანალიზის სისტემის (Tas-Plus, Leitz, გერმანია) მეშვეობით. ეს ახალი ინოვაციური მეთოდი “Georgian technique” არის ქართველ მეცნიერთა მუშაობის შედეგად შექმნილი პროდუქტი და აღიარებულია მსოფლიოში როგორც პირდაპირი, რაოდენობრივი და ზუსტი [G.Mchedlishvili, 2004; N.Maeda, 2010; M. Mantskava M., 2011]. ამისათვის ავადმყოფის ვენიდან ვილებდით 2მლ სისხლს, სისხლი შეგვყავდა მელანჟერის 0.5დანაყოფამდე. დანარჩენი სისხლი

ცენტრიფუგირდებოდა 5-7 წთ-ის განმავლობაში 2000 ბრუნით წუთში, პლაზმისა და ფორმიანი ელემენტების გამოსაცალკევებლად. მელანჟერი და ყველა მინის ჭურჭელი თავდაპირველად მუშავდებოდა ნატრიუმის ციტრატის 5%-იანი ხსნარით.

ცენტრიფუგირებით მიღებული პლაზმით მელანჟერში შეყვანილ სისხლს ვაზავებდით 1:200. ამის შემდეგ მელანჟერი თავსდება სპეციალურ ხელსაწყოში- მიქსერში და ფრთხილად ვატრიალებით 10სმ-ის რადიუსით 3 წთ-ის განმავლობაში წუთში 35 ბრუნით. შემდეგ მელანჟერის შემადგენლობა თავსდება ბრტყელ მინის კამერაში, რომლის სტანდარტული ზომებია 0.2/15/15მმ. კამერები მზადდება მაღალი ხარისხის სასაგნე და საფარი მინებით. კამერა ჰერმეტიულად იხურებოდა გამდნარი პარაფინით. აგრეგაციის სურათი მუშავდებოდა ფირმა “Laitz” -ს (გფრ) ტექსტურული ანალიზის სისტემით, რომელიც შეიცავს მიკროსკოპს “ORTOPLAN” –PLATO40/0.75 ობიექტივით და 0,6/2 11 კონდენსორით , ტელეკამერას და კომპიუტერს. ვიყენებდით 630 გადიდებას. გამოსახულების დასამუშავებელი კომპლექტი შეიცავს კომპიუტერს PD-11 დისპლეით PT11SJ და პრინტერით. მონაცემების კომპიუტერული დამუშავება ხდებოდა მანქანაში არსებული გამოსახულების ანალიზის სტანდარტული ქვეპროგრამების საშუალებით. არჩევანი ზემოთ აღწერილ მეთოდოლოგიაზე შევაჩერეთ, რადგან ის არის ინოვაციური, თანამედროვე, შექმნილი და დამუშავებული ძირითადად საქართველოში, ამასთან ერთად არის მსოფლიოში აღიარებული, როგორც საუკეთესო [O.Baskurt, 2010; G.Schmid-Shombein, 2015].

განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო რეოლოგიური მექანიზმების როლის შესწავლას სისხლის ელექტროფიზიკურ თვისებებთან და რკინის რაოდენობასთან მიმართებაში კუჭის კიბოს დროს. კვლევა განხორციელდა ლისაბონის უნივერსიტეტში, სადაც შესწავლილ იქნა სისხლის ელექტრული გამტარობა მართკუთხა და ტრაპეციულ ვისკოზიმეტრში. ასევე გამოიკვლეულ იქნა რკინის მეტაბოლიზმი: ჰემოგლობინი, ტრანსფერინი, ფერიტინი, რკინა სისხლში კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში. კვლევა განხორციელდა ანთების და ანემიის მარკერების

მონიტორინგის ფონზე. ჰემორეოლოგიის შესწავლა მოხდა ერითროციტების აგრეგაციის განსაზღვრით, რაც შესწავლილ იქნა ქართული მეთოდის („Georgian technique“) გამოყენებით Tas-Plus სისტემის მეშვეობით (Leitz, გერმანია). ერითროციტების დეფორმაციის ინდექსის განსაზღვრა მოხდება ფილტრაციის მეთოდით (nucleopore membrane filter method), რომელიც დაფუძნებულია მუდმივი წნევის (10სმ წყლის სვეტის) პირობებში, უწვრილესი კაპილარების სანათურის დიამეტრის მქონე (5mm) ფორებიან ფილტრში, ერითროციტების გასვლის სიჩქარის განსაზღვრაზე. საკითხის სიღრმისეული შესწავლისათვის განვახორციელეთ ვიზიტი ლისაბონის უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლაში. საგრანტო პროექტის უცხოელი კონსულტანტის ხელმძღვანელობით ექსპერიმენტული კუჭის კიბოს მოდელზე ავითვისეთ ახალი ინოვაციური მეთოდოლოგია, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლის ელექტრო-ფიზიკური თვისებების (EPP) და სისხლის ნაკადის ელექტრული გამტარობის (electrical conduction of blood flow) შესწავლას. ეს მეთოდი დაინერგა საქართველოში ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში, მივლინებიდან დაბრუნებისთანავე. სისხლის შრატში ჰემოგლობინი გ/ლ (ნახ. 8) ფერიტინი ნგ/მლ (ნახ. 10), ტრანსფერინი გ/ლ(ნახ.9) და რკინა მკმოლ/ლ (ნახ. 11) განისაზღვრა Cobas Integra 400 პლუს ანალიზატორის გამოყენებით (Roshe Diagnostics, შვეიცარია). ინდიკატორები გამოკვლეულია Excel აპლიკაციების გამოყენებით.

ერითროციტების აგრეგაციის კლინიკური პარამეტრი შესწავლილია „ქართული მეთოდით“. ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი ითვლება, როგორც აგრეგირებული ერითროციტების ფართობი გაყოფილი ერითროციტების სრულ ფართობზე მოცულობის ერთეულში. ეს ახალი, ინოვაციურ მეთოდი მსოფლიოში ცნობილია, როგორც პირდაპირი, რიცხვითი და ზუსტი და ქართული მეთოდის სახელწოდება აქვს. სისხლის ნიმუშები ცენტრიფუგირებული იყო და დაახლოებით 0,1 მლ სისხლი განზავებული იყო 1:200 საკუთარ პლაზმაში თომა პიპეტებში წინასწარ გარეცხილი 5% ნატრიუმის ციტრატის ხსნარით შესწავლილ სისხლში სხვა

ანტიკოაგულანტების დამატების გარეშე. სტანდარტული შერევის შემდეგ, განზავებული სისხლი მოთავსდა 0,1 მმ სიმაღლის მინის კამერაში. ერითროციტების აგრეგაციის რაოდენობრივი ინდექსი, რომელიც შეფასდა სპეციალური პროგრამით ტექსტურის ანალიზის სისტემაში (TAS-plus, Leitz, გერმანია), თავად წარმოადგენდა აგრეგირებული და არააგრეგირებული წითელი უჯრედების ურთიერთობას [9].

სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებების (ნახ. 12) შესასწავლად ერთდროულად გამოიყენეს ბრუნვის ვისკომეტრი კონტრავესი LS30 (შვეიცარია) MS 1/1 სტანდარტული საზომი სისტემა და MS 1/1 საზომი სისტემა [10]. მთლიანი სისხლის გამტარობა σ და ათვლის ძაბვები გარდამავალი დინების დროს მართკუთხა და ტრაპეციული ფორმის Couette-ის ვისკომეტრიულ ნაკადზე გამოკვლეული იყო ელექტრული ველის ქვეშ 2 kHz. ყველა აგრეგატის დასაშლელად 30 წამის განმავლობაში დაჭერის შემდეგ, სისხლის წითელი უჯრედების სუსპენზია შეჩერდა ან შემცირდა, რათა დაემვა სისხლის წითელი უჯრედების აგრეგაცია.

დაწყებისთანავე და სრული შეწყვეტის შემდეგ დაფიქსირდა გამტარებლობის და ბრუნვის სიგნალების ათვლის კინეტიკა. თუ უფრო მაღალი ათვლის სიჩქარეები არ ახდენდა შემდგომ გავლენას σ მნიშვნელობებზე გაზომვის დროს, გამოყენებული ათვლის სიჩქარე იყო საკმარისად მაღალი აგრეგატების სრული დისპერსიისთვის [10,11,12]. ეს პროცესი აღწერილი იყო ეგრეთ წოდებული ელექტროფიზიკური თვისებებით.

მიღებული მონაცემები შესწავლილი იყო მთლიანი სისხლის გამტარობის კინეტიკის შესახებ კუჭის კიბოს მქონე პაციენტების ორივე ჯგუფში ოპერაციამდე, ოპერაციის შემდეგ 7 დღეს და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების სისხლის ნიმუშებში.

ჩვენს ხელთ არსებული ორიგინალური ჰემორეოლოგიური მეთოდოლოგია სრულ შესაბამისობაშია სადისერტაციო პროექტით გათვალისწინებულ კლინიკურ კვლევებთან. ამოცანების თანახმად ჰემორეოლოგიური კვლევა მიმდინარეობდა ანთების და ანემიის მარკერების მონიტორინგის ფონზე. გამოვიკვლიეთ C

რეაქციული ცილა (CRP) იმუნოქემილუმინესცენტური მეთოდით (AQT-90, დანია). ფიბრინოგენი (Countron1, გერმანია), ტრანსფერინის რკინის გაჯერების ინდექსი ითვლება Dimension RxL Max-ის ანალიზატორზე, USA. ფერიტინის, რკინის სავალდებულო შრატის მთლიანი მოცულობა (TIBC) სრულდება ENDMECITECHNOLOGY-ზე, (გერმანია). სისხლის ჰემორეოლოგიური ფაქტორები განისაზღვრება რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების ლაბორატორიაში.

4. კვლევის შედეგების აღწერა

ჩატარებული კვლევის შედეგად, შესწავლილ იქნა ანთების, ანემიის და ჰემორეოლოგიური მახასიათებლები დინამიკაში, (ოპერაციამდე, უშუალოდ ოპერაციის დროს, ოპერაციის შემდეგ) კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში, სპლენექტომიით და სპლენექტომიის გარეშე ჩატარებული კუჭის კიბოს ქირურგიული მკურნალობის დროს.

ასევე ჩვენ გამოვიკვლიეთ რეოლოგიური მექანიზმების როლი სისხლის ელექტროფიზიკურ თვისებებთან და რკინის მეტაბოლიზმთან მიმართებაში კუჭის კიბოს დროს. პაციენტები ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ მე-7 დღეს. იგივე მაჩვენებლები შევისწავლეთ საკონტროლო ჯგუფში. (იხილეთ ცხრილი 1.)

ოპერაციამდე: რკინისა და ჰემოგლობინის შემცველობა შემცირდა, ტრანსფერინი და ფერიტინი რჩებოდა ნორმის ფარგლებში.

ოპერაციიდან მე-7 დღეს: ფერიტინი ორჯერ გაიზარდა, ჰემოგლობინი ახლოს იყო საკონტროლო მონაცემებთან. ტრანსფერინი და რკინა შემცირებული დარჩა ელექტრო-ფიზიკური თვისებების ინდექსი, ოპერაციამდე და ოპერაციიდან მე-7 დღეს, საკონტროლო მნიშვნელობებთან შედარებით შეცვლილი იყო.

ოპერაციამდე 48 სთ-ის მონაცემები:

ანთების პარამეტრები იყო პრაქტიკულად ნორმის ფარგლებში. ანემიის პარამეტრები იყო ზოგიერთ შემთხვევაში უმნიშვნელოდ შეცვლილი-შემცირებული კლინიკურ ნორმასთან შედარებით. რეოლოგიური მახასიათებლები მცირედ განსხვავებული იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ნახ. 1).

ოპერაციის მონაცემები:

ჰემორეოლოგიურ პარამეტრები ადგილობრივად (ნახ.4; 5) (ლოკალურად, სიმსუნის არეში) ბევრად უფრო დარღვეული იყო, ვიდრე საერთო სისხლის მიმოქცევიდან (ნახ. 2; 3) აღებულ სისხლის სინჯებში და ერთმანეთის შესატყვისი აღმოჩნდა ორივე სპლენექტომიით (ნახ.3) და სპლენექტომიის გარეშე (ნახ. 4) ჯგუფში.

ოპერაციიდან 48 სთ-ის მონაცემები:

ანემიის, ანთების, ჰემორეოლოგიური პარამეტრები (ნახ2;3) კომპლექსურად მკვეთრად შეცვლილია კონტროლთან და კლინიკურ ნორმასთან შედარებით. ოპერაციის შემდეგ სპლენექტომიის ჯგუფში (ნახ.7) გამოხატული იყო მაღალი ლეიკოციტოზი, რომელიც არ იყო კორელაციაში ანთების სხვა მარკერებთან, ხოლო მეორე (სპლენექტომიის გარეშე) ჯგუფში (ნახ.6) ზომიერად იყო გამოხატული ლეიკოციტოზი. ორივე ჯგუფში შეცვლილი იყო ანემიის და ანთების სხვა მარკერები .

ოპერაციიდან 2 კვირის შემდეგ :

მიღებული მონაცემების შეფასებით ადგილი ქონდა ანემიის, ანთების, ჰემორეოლოგიური პარამეტრების (ნახ2; 3) მკაფიო მოწესრიგებას მათ წინამორბედ მონაცემებთან შედარებით გარდა ლეიკოციტებისა, რომელიც იზოლირებულად მომატებული რჩებოდა სპლენექტომიის (ნახ.7) ჯგუფში მიუხედავად სხვა პარამეტრების მეტნაკლებად ნორმალიზებისა. თუმცა ჯერ კიდევ ზოგიერთი პარამეტრი არ იყო ტოლი კლინიკურ ნორმებთან და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან მიმართებაში (ნახ2; 3).

5. შედეგების სარწმუნოების დამადასტურებელი კრიტერიუმების აღწერა

სადისერტაციო ნაშრომის შედეგები გამოვლინდა დასკვნის სახით, რაც მიღწეულ იქნა კვლევის დისკუსიის, კონკრეტული პაციენტების რაოდენობის, მათი პროცენტული მაჩვენებლის, საერთაშორისო ლიტერატურის მიმოხილვის და ექსპერტთა აზრების ანალიზის საფუძველზე.

ზემოთ აღწერილი პარამეტრების შედარება რეოლოგიური თვისებების ფუნქციურ ცვლილებებთან და სხვა პარამეტრებთან ოპერაციამდე და მის შემდეგ განხორციელდა ფუნქციონალის გაანგარიშებით: $EAI = f(t)$, $EDI = f(t)$ და ა.შ. ეს in silico მეთოდი შესწავლილი და დანერგილია რეოლოგიის და დიაგნოსტიკურ-ანალიტიკური სერვისების ლაბორატორიაში და წარმოადგენს სისხლის ნაკადის შემსწავლელ ერთერთ ინოვაციურ მიდგომას.

სტატისტიკური ანალიზი: მიღებული მასალა სტატისტიკურად დამუშავდა სპეციალური ბიოსტატისტიკური პროგრამებით: Origin 8.1 (Microcat.Software. inc), Biostatistica for Mac (Macintosh), Microsoft Excel, მასივის საბოლოო შეფასება მოხდა სტატისტიკური პროგრამის IBM SPSS პროგრამული პაკეტის (ვერსია 19.0) საშუალებით. მიღებული მონაცემების მიხედვით, საკონტროლო და საკვლევი პირების დაყოფა მოხდა ცალკეულ დამოუკიდებელ ჯგუფებად. გამოთვლილი იქნა სტანდარტული გადახრა, საშუალო არითმეტიკული მნიშვნელობები(M), სარწმუნოების ინტერვალი (CI). განისაზღვრა ცდომილების ალბათობა (OR), 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით (CI). კვლევაში აღწერილი პარამეტრების ვარიაბელობის შესაფასებლად (საკვლევ პირებსა და კონტროლის ჯგუფს შორის) გამოყენებული იქნა ANOVA მოდელი; კორელაციები შეფასდა პირსონის კორელაციის კოეფიციენტით. $P < 0.04$ მნიშვნელობა ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

ყველა მონაცემი დამუშავდა კვლევის პროტოკოლის მიხედვით, რომელიც მოიცავდა გეგმა-გრაფიკს, შერჩეული მეთოდოლოგიის, აპარატურის და დივანისების დეტალურ აღწერილობას, ინფორმირებული თანხმობის დოკუმენტს, სახარჯი მასალების აღწერილობას და კვლევების დიზაინს.

6. კვლევის შედეგების განხილვა და ანალიზი

მონაცემების დამუშავების შედეგად, აღმოჩნდა, რომ ჩვენს მიერ შესწავლილ პარამეტრებს შორის არ არსებობს მნიშვნელოვანი სხვაობა სპლენექტომიით და მის გარეშე ჩატარებული ქირურგიული ოპერაციის დროს, გარდა ლეიკოციტების რიცხვის მატებისა, რაც ისედაც ცნობილი ფაქტია მედიცინაში. ასევე არ აღმოჩნდა კორელაცია ლეიკოციტების მატებასა და ანთების სხვა მარკერებს შორის.

ლეიკოციტები იმატებდა ბევრად მეტად სპლენექტომიის შემდეგ 48 საათში, ვიდრე სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში და რჩებოდა მაღალი ოპერაციიდან 2 კვირის მერეც, მაშინ როცა ამ დროისთვის ადგილი ქონდა სხვა უმეტესი პარამეტრების ნორმალიზებას.

ანემიის და ანთების სხვა პარამეტრები ერთმანეთის მსგავსად (თითქმის ერთნაირად) იცვლებოდნენ დინამიკაში ორივე ჯგუფში.

ჰემორეოლოგიურ პარამეტრები ადგილობრივად (ლოკალურად ,სიმსვნის არეში) ბევრად უფრო დარღვეული იყო, ვიდრე საერთო სისხლის მიმოქცევიდან აღებულ სისხლის სინჯებში. თუმცა ეს აღინიშნებოდა ორივე ჯგუფში ერთნაირად, ანუ სპლენექტომიით და სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფებში რეოლოგიური პარამეტრები ერთმანეთის შესატყვისი აღმოჩნდა.

ყოველივე ეს შესაძლოა დავაბრალოდ პარანეოპლასტიციზმს. მაგრამ ამის შეფასებისათვის საჭიროა კვლევის და მონაცემთა ღრმა ანალიზის გაგრძელება. ჩვენს მიერ მიღებული რეზულტატები მნიშვნელოვანია, ვინაიდან მსგავსი კვლევითი მიდგომები არ არსებობს თანამდროვე ბიოსამედიცინო ლიტერატურაში. კამათი და დისკუსია იმის თაობაზე თუ რა ქირურგიული მეთოდოლოგიური მიდგომები არის უფრო გამართლებული კუჭის კიბოს მკურნალობის და პოსტოპერაციული პერიოდის გართულებების თავიდან აცილების თვალსაზრისით

მუდმივად გრძელდება. ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მკურნალობის სტრატეგიული შეფასების პროცესში ძალზე მნიშვნელოვანია არამხოლოდ ანთების და ანემიის ფაქტორების შესწავლა, რომელიც ნამდვილად პოსტოპერაციული პერიოდის მარკერებად არის მიჩნეული. არამედ განსაკუთრებული როლი აკისრია რეოლოგიურ სისტემას და იგი ძალზე ყურადსაღებია, ვინაიდან ერთის მხრივ კი გამოირჩევა მდგრადობით, მაგრამ მეორეს მხრივ მას არ გააჩნია ევოლუციურად საპირწონე სისტემა. ალბათ ამის შედეგია, რომ ჰემორეოლოგიური პარამეტრების გაუმჯობესება შესაძლებელია მხოლოდ დროულად დაწყებული მკურნალობით.

კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში რკინის მეტაბოლიზმის, ერითროციტების აგრეგაციის და სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებების ერთობლივმა ანალიზმა ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ მე-7 დღეს აჩვენა მნიშვნელოვანი ცვლილებები რკინის მეტაბოლიზმის სისტემაში, რკინისა და ცილების შემცველობაში, რაც შეიძლება იყოს საპასუხო რეაქცია ოპერაციასთან დაკავშირებული სტრესზე. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს ფერიტინის სინთეზის მექანიზმით, ასევე შრატში უჯრედშიდა ფერიტინის გამოყოფით, სადაც მას აქვს მიმაგრებული რკინა. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ამით აიხსნება რკინის შემცველობის მკვეთრი შემცირება. ფერიტინის დეტოქსიკაციის როლის გათვალისწინებით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ პოსტოპერაციულ პერიოდში ორგანიზმის დეტოქსიკაციის უნარი იზრდება. ასევე ცნობილია ფერიტინის ციტოტოქსიური ეფექტი უჯრედების მრავალ ტიპზე [5]. კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში კონტროლთან შედარებით, სისხლის აგრეგაცია გაიზარდა. მიუხედავად იმისა, რომ ოპერაციიდან მე-7 დღეს აგრეგაცია კვლავ გაზრდილი იყო, დაფიქსირდა გაუმჯობესების ტენდენცია პრეოპერაციულ პერიოდთან შედარებით კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში. ეს შესაძლოა გამოწვეული იყოს სიმსივნის მოცილებით. როგორც ჩანს, ტოქსიკური ნივთიერებების უფრო მცირე რაოდენობა, რომლებიც ხელს უწყობენ აგრეგაციის პროცესის გაძლიერებას, შედის სისხლში. კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებები დარღვეული იყო ოპერაციამდე ნორმასთან შედარებით და თითქმის არ

გაუმჯობესებულა ოპერაციიდან მე-7 დღეს. როგორც ჩანს, კუჭის კიბოს, ისევე როგორც ნებისმიერ პათოლოგიურ პროცესს, თან ახლავს უჯრედების დაზიანება და დატენიანება, რაც იწვევს უჯრედის სიმძლავრის და უჯრედშიდა გარსების ცვლილებას. სისხლში არის დამატებითი მაკროსტრუქტურული პოლარიზაცია. მაკროსტრუქტურული პოლარიზაცია უზრუნველყოფს დადებითი და უარყოფითი იონების მოძრაობას [5]. ისინი გარე ელექტრული ველის მოქმედებით მოძრაობენ საპირისპირო მიმართულებით, აღწევენ გაუვალს ობიექტების ზედაპირს, სადაც გროვდებიან, ქმნიან რა დამატებით დიპოლურ მომენტებს. მაკროსტრუქტურული პოლარიზაციის რელაქსაციის დრო არც თუ ისე გრძელია (10^{-3} – 10^{-8} წმ), შესაბამისად, შესაბამის დაბალ სიხშირეებზე, ბიოლოგიურ გარემოში ვლინდება მნიშვნელოვანი რეაქტიული (ტევადი) წინააღმდეგობა. ითვლებოდა, რომ ერთროციტები, მათი საერთო მოცულობა და საერთო ფართობი მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ სისხლის ფიზიკურ-ელექტრული თვისებების ფორმირებაში [12]. მაგრამ ჩვენ დავინახეთ, რომ ოპერაციიდან მე-7 დღეს აგრეგაციის გაუმჯობესებით, სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებები არ მიუახლოვდა საკონტროლო მნიშვნელობებს.

ანთებითი პროცესების აქტივობის ხარისხი კორელაციაშია ლეიკოციტებსა და ცილის მოლეკულების შემცველობასთან დამახასიათებელი ელექტრული გამტარობით. როგორც ჩანს, სწორედ ლეიკოციტები იწვევენ ცვლილებებს სისხლის გამტარ და დიელექტრიკულ თვისებებში.

ეს ნაშრომი პირველად აღწერს სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებების მრავალმხრივ შესწავლას, რკინის მეტაბოლიზმის და სისხლის რეოლოგიის მონიტორინგს (ერთროციტების აგრეგაციის მაგალითით) ოპერაციამდე და ოპერაციიდან მე-7 დღეს.

ეს მიდგომა, კუჭის კიბოს ამ რუტინული ანალიზების საფუძვლიან შესწავლასთან ერთად, ძალიან მნიშვნელოვანია. აღმოჩნდა, რომ შვიდდღიანი პოსტოპერაციული ინტერვალი არასაკმარისია შესწავლილი პარამეტრების ნორმალიზებისთვის.

უმნიშვნელო გაუმჯობესება, რაც ოპერაციიდან მე-7 დღეს დავაფიქსირეთ, არის რკინის რაოდენობის, ერითროციტების აგრეგაციის და ელექტროფიზიკური თვისებების რეგულირების დასაწყისი; თუ ეს მხოლოდ დროებითი გაუმჯობესებაა? აუცილებელია შემოთავაზებული პარამეტრების მონიტორინგი ოპერაციიდან მე-14, 21-ე დღეს. ასეთი მონაცემების ანალიზი შესაძლებელს გახდის კუჭის კიბოს მქონე პაციენტების თერაპიის პერსონალიზებას, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია თითოეული პაციენტისთვის, მათი ახლობლებისთვის და ზოგადად საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისთვის.

ამ მიმართულებით კვლევის გაგრძელება ძალზე პერსპექტიულია მედიცინაში ქსოვილების სტრუქტურის, მდგომარეობისა და სიცოცხლისუნარიანობის შესაფასებლად, აგრეთვე მათში მიმდინარე პათოფიზიოლოგიური პროცესების ინტენსივობის დასადგენად.

ვიმედოვნებთ, რომ კვლევები ამ მიმართულებით გაგრძელდება, ვინაიდან ანემიის, ანთების და რეოლოგიური ფაქტორები წარმოადგენენ სისხლის მიმოქცევის დიდ პლაცდარმს, რომლის როლი კიბოს, კერძოდ კუჭის კიბოს წარმოქმნის მექანიზმში ჯერ ცნობილი არ არის. აგრეთვე ამ ტრიგერის მონიტორინგის საშუალებით შესაძლოა პოსოპერაციული პერიოდის მართვის ოპტიმიზაცია სწორი პრინციპების დაგეგმარებით.

7. მიღებული სამეცნიერო დასკვნები

პროცესის დინამიკის კომპლექსური და ლოკალური ანალიზით დადგინდა და გამოვლინდა შემდეგი:

- რეოლოგიური პარამეტრები დინამიურ დამოკიდებულებაშია პრე-, ოპერაციის და პოსტოპერაციულ პერიოდზე .
- რეოლოგიური პარამეტრები ერთნაირად დარღვეული აღმოჩნდა ორივე (სპლენექტომიით და სპლემექტომიის გარეშე) ჯგუფში.
- სპლენექტომია მნიშვნელოვან გავლენას ვერ ახდენს რეოლოგიაზე.
- ლოკალურად, სისმსივნის არეში, რეოლოგიური პარამეტრები უფრო მეტად არის დარღვეული, ვიდრე საერთო სისხლის მიმოქცევაში, თუმცა უკანასკნელი მკვეთრად შეცვლილია საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით.
- ანთების ფაქტორებიდან, მხოლოდ ლეიკოციტების რიცხვია დამოკიდებული ქირურგიულ ტაქტიკაზე, კერძოდ იზოლირებულად იმატებს და მაღალი რჩება სპლენექტომიის შემდეგ და არ არის კორელაციაში ანთების სხვა მარკერებთან.
- ყველა შესწავლილი პარამეტრების ნორმალიზაცია ხდება ოპერაციიდან ორ კვირაში , გარდა ლეიკოციტებისა.
- კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში, სისხლის ელექტრო-ფიზიკური თვისებები და რკინის მეტაბოლიზმის შესწავლილი პარამეტრები, კერძოდ: რკინა, ჰემოგლობინი, ფერიტინი, ტრანსფერინი, ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდგომ პერიოდში შეცვლილი იყო საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მონაცემებთან შედარებით.

8. შედეგების სამეცნიერო თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა

კვლევის შედეგად პირველად იქნა შესწავლილი რეოლოგიური პარამეტრები ონკოლოგიური დაავადების დროს. კერძოდ, ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი და სისხლის ელექტროფიზიკური თვისებები, რკინის მეტაბოლიზმთან, ანთების და ანემიის მარკერებთან ერთად დინამიკაში, სპლენექტომიით და სპლენექტომიის გარეშე ჩატარებული კუჭის კიბოს ქირურგიული ოპერაციის დროს. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ რეოლოგიური პარამეტრები ერთნაირად ირღვევა ორივე შემთხვევაში (სპლენექტომიით თუ მის გარეშე) ქირურგიული ჩარევის ტაქტიკის მიუხედავად. სპლენექტომია მნიშვნელოვან გავლენას ვერ ახდენს რეოლოგიაზე. რეოლოგიური პარამეტრები ლოკალურად, წარმოქმნილი სიმსივნის არეში, ბევრად დარღვეული აღმოჩნდა, ვიდრე სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში, თუმცა, კონტროლთან შედარებით, მკვეთრად შეცვლილი. ანთების მარკერებიდან მხოლოდ ლეიკოციტების საერთო რიცხვი იყო დამოკიდებული ქირურგიული ჩარევის ტაქტიკაზე და კერძოდ, ადგილი ჰქონდა ლეიკოციტების იზოლირებულ მატებას მხოლოდ სპლენექტომიის ჯგუფში და არ იყო კორელაციაში ანთების სხვა მარკერებთან. ყველა შესწავლილი პარამეტრის ნორმალიზება ხდებოდა ოპერაციიდან ორ კვირაში, გარდა ლეიკოციტებისა. კვლევის შედეგების პრაქტიკულ ღირებულებას წარმოადგენს პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტების მართვის გაუმჯობესების შესაძლებლობა. კერძოდ, იზოლირებული ლეიკოციტოზი, რომელიც არ არის კორელაციაში ანთების სხვა მარკერებთან, სავარაუდოდ არის აბაქტერიული გენეზის და შესაბამისად არ უნდა გახდეს არარაციონალური ანტიბიოტიკოთერაპიის მიზეზი. აუცილებელია რეოლოგიის კერძოდ, ერთროციტების აგრეგაციის მოწესრიგება ორივე, პრე და პოსტოპერაციულ პერიოდში და რუტინულ ანალიზთა ნუსხაში ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსის შეტანა. აღნიშნულის გათვალისწინება, განსაკუთრებით სისხლის რეოლოგიური პროფილის გამოსწორება

შესაძლებლობას იძლევა შემცირდეს პოსტოპერაციული პერიოდის ხანგრძლივობა და თავიდან იქნას აცილებული სხვადასხვა გართულება.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- იზოლირებული ლეიკოციტოზი, რომელიც არ არის კორელაციაში ანთების სხვა მარკერებთან, სავარაუდოდ, არ არის ბაქტერიული გენეზის და შესაბამისად არ უნდა გახდეს ჭარბი და გაუმართლებელი ანტიბიოტიკოთერაპიის მიზეზი.
- რეოლოგიის კერძოდ, ერითროციტების აგრეგაციის მოწესრიგება ორივე, პრე და პოსტოპერაციულ პერიოდში.
- კუჭის კიბოს კვლევის რუტინულ ანალიზთა ნუსხაში, რეოლოგიური კვლევის კერძოდ, ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსის აუცილებლობა.

9. კვლევის შედეგების გაშუქება

პროექტის ფარგლებში მიღებული შედეგები სხვადასხვა დროს გაშუქდა ადგილობრივ და საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოების წინაშე (მოხსენების, თეზისების, სტენდების ფორმით).

სამეცნიერო ფორუმის დასახელება	მოხსენების სათაური	ჩატარების ადგილი, წელი
პორტუგალურ-ქართული დღეების ფარგლებში სამუშაო სამეცნიერო შეხვედრა	„რეოლოგიის ლაბორატორიული ასპექტები“	ლისაბონის უნივერსიტეტი, პორტუგალია 2022
BIOMED2021 მულტიდისციპლინური საერთაშორისო კონფერენცია ბიომედიცინაში	„კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების ერითროციტების აგრეგაციის ეფექტური მონიტორინგი პოსტოპერაციულ პერიოდში“	ბათუმი საქართველო, 18-19 ივლისი 2021
საერთაშორისო კონფერენცია: "ციფრული ბიომედიცინა"	„ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი კუჭის კიბოს დროს პოსტოპერაციულ პერიოდში.“	თბილისი, საქართველო, 2019
I საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენცია	„ანემიის, ანთების და ჰემორეოლოგიური	ქუთაისი,

<p>" თანამედროვე მიღწევები კლინიკურ მედიცინაში"</p>	<p>პარამეტრების დინამიკა კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებთან.“</p>	<p>საქართველო 26-27 ოქტომბერი 2019</p>
<p>მე -6-ე ევრო საზაფხულო სკოლა ბიორეოლოგიაში და სიმპოზიუმი უჯრედების, ქსოვილებისა და სისტემებისმიკრო და ნანო მექანიკისა და მექანობიოლოგიის შესახებ (BIORHEO2018)</p>	<p>„კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტებში ლოკალურად ერითროციტების აგრეგაციის შესწავლა.“</p>	<p>ვარნა, ბულგარეთი, 29-1 სექტემბერი 2018</p>
<p>მე-4 საერთაშორისო კონფერენცია რეოლოგიაში</p>	<p>„ერითროციტების აგრეგაციის შესწავლა კუჭის კიბოს დროს“</p>	<p>თბილისი, საქართველო 22-26 აპრილი 2018</p>
<p>მე-3-ე საერთაშორისო კონფერენცია რეოლოგიაში“ახალი კონცეფციები, მეთოდები,მონაცემები და დასკვნები“</p>	<p>"რეოლოგიის შესწავლის ახალი ქირურგიული მეთოდი კუჭის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში"</p>	<p>ანტალია, თურქეთი 2016</p>

სამეცნიერო ნაშრომთა სია

#	სამეცნიერო ნაშრომის დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები) ან საავტორო მოწმობის/პატენტის ნომერი	თანაავტორები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირებადობის, იმპაქტ-ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
1	2	3	4	5
1	Changes in the hematological and hemorheological parameters of blood cells.	Russian Journal of biomechanics 2021, 35(1), 67–70	Labadze,E, Mantskava,M., Ttsalugelashvili,A. Narsiya,N., Momtselidze,N.	რეფერირებადი, იმპაქტ-ფაქტორი 0.2
2	Adaptation of some experimental data for applied medicine of critical states	Russian Journal of biomechanics. 2019 vol.23,1:33-38	M.M. Mantskava N.G. Momcelidze, E.E. Labadze, M.N. Gotsadze, G.T. Kuchava	რეფერირებადი, იმპაქტ-ფაქტორი 0.2
3	Parallel study of hemorheological, inflammation and anemia parameters before, during and after surgery in patients with stomach cancer.	Science Review. ISSN 2544-9346. 2019, 6(23):8-12	Labadze E., Tsalugelashvili A., Mantskava M., Momtselidze N., Narsia N.,	რეფერირებადი
4	New design for the study of anemia, inflammation, hemorheological parameters Concomitant in surgical treatment of gastric cancer with or without splenectomy	ჟურნალი „კრიტიკულ მდგომარეობათა და კატასტროფათა მედიცინა“ (ISSN 1511-2679) Journal 2021#67-68	Labadze,E, Mantskava,M., Ttsalugelashvili,A. Narsiya,N., Momtselidze,N.	რეფერირებადი (ელ-ჟურნალი)

5	Study of electro-physical, rheological properties on the background of investigating iron metabolism, in patients with gastric cancer” (inprint).	Russian Journal of Biomechanics, ussue # 2022; ISSN2409-6601,	Labadze E., C. Saldanha, Ttsalugelashvili A.; Narsiy N., Momtselidze N., Mantskava M.	რეფერირებადი, იმპაქტ-ფაქტორი 0.2
---	---	---	---	----------------------------------

10. ილუსტრაციები

სქემა #1. ჰემოგლობინი, ტრანსფერინი, ფერიტინი, რკინა, ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი, ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლები, კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტებთან ოპერაციამდე, ოპერაციიდან მე-7 დღეს და საკონტროლო ჯგუფში $M \pm m$

პარამეტრები	კუჭის კიბო (ოპერაციამდე)	კუჭის კიბო (ოპერაციიდან მე-7 დღე)	საკონტროლო ჯგ
ჰემოგლობინი , გ/ლ	110±5*	122±2	124±6
ტრანსფერინი,გ/ლ	2.7±0.62	2.9±0.5	2.9±0.5
ფერიტინი, ნგ/მლ	119±26	300±68*	116±30
რკინა, მმოლ/ლ	8.9±6.1*	9.1±5.0*	17±5.0
ერითროციტების აგრეგაციის ინდექსი%	45±4.6*	41±3.1*	30±2.1
ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლები, უნ	2,4±0,06	2.5±0,05	1.5±0.04

* სარწმუნოობა ($p < 0.05$)

სქემა #2. ანთების, ანემიის და ჰემორეოლოგიური პარამეტრები სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფში. (M±m).

	ჰემორეოლოგიური პარამეტრები				ანთების პარამეტრები				ანემიის პარამეტრები			
	EAI ,%	EDI, %	IBV,s P	Hct ,%	ES R, %	WB C, 10 ⁹ /l	CR P, mg /l	FBg /l	HG B,g/l	RBC , 10 ¹²	MC V	MCH , g/l/hg b
პაციენტები: V.Cubitalis	39± 3,4	2.2± 0.05	1.35± 0.02	42± 3,4	25± 2,2	6.6± 1.1	7± 0	513 ±23	121± 5	4.84 ±0.1	88.5 ±2.0	25.03 ±1.1
კონტროლი: V.Cubitalis	28± 2,5	2.1± 0.05	1.2±0 .02	43± 5,4	8±1 .0	4,3± 1.2	4± 0,5	350 ±53	95±1 0	4±1. 2	81±1 .2	23±2. 2

შევქმენით მატრიცები: I,II,III.

I	10	1	1	5	II	22	0	22	0	III	3	0	2	0
---	----	---	---	---	----	----	---	----	---	-----	---	---	---	---

	15	1	1	5		2	0	13	12		12	0	0	0
	8	1	1	12		10	0	31	85		20	2	0	2

მატრიცები გამოთვლილია, დაყოფილია 3 რიგად;

შეესაბამისად დანომრილია: A_I , A_{II} , A_{III} .

მატრიცა I უდრის A_I .

$A_I=$	10	1	1	5	$P=$	0	0	1	$Q=$	15	1	1	5
	15	1	1	5		1	0	0		8	1	1	12
	8	1	1	12		0	1	0		10	1	1	5

მატრიცა II უდრის A_{II} .

$A_{II}=$	22	0	22	0	$P=$	0	0	1	$Q=$	15	1	1	5
	2	0	13	12		1	0	0		8	1	1	12
	10	0	31	85		0	1	0		10	1	1	5

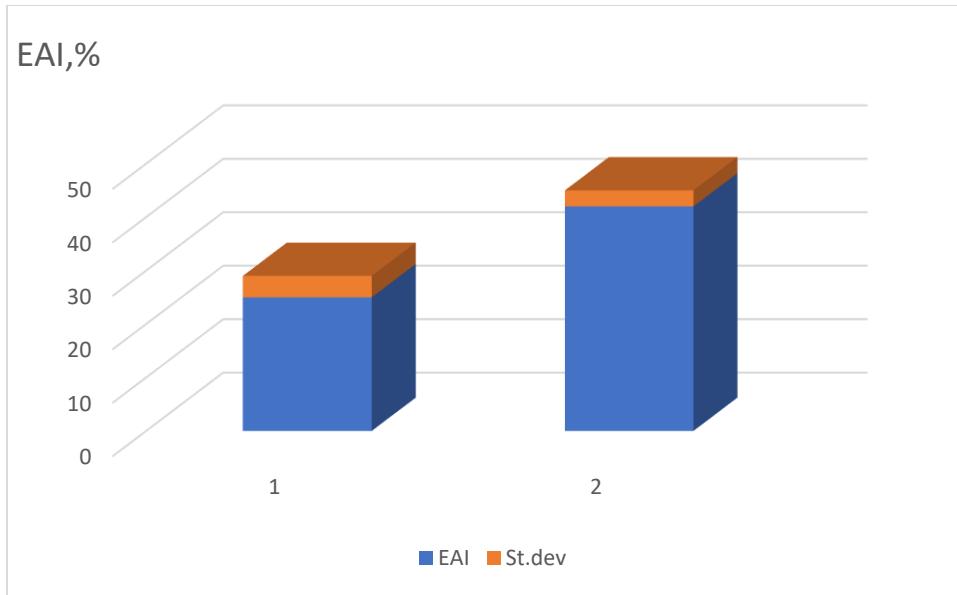
მატრიცა III უდრის A_{III} .

$A_{III}=$	3	0	2	0	$P=$	0	0	1	$Q=$	20	2	0	2
	12	0	0	0		1	0	0		12	0	0	0
	20	2	0	2		0	1	0		3	0	2	0

თითოეული მატრიცის წრფივი რიგები დამოუკიდებელია.

სქემა # 3.

კვლევების ჩატარების პერიოდი		პაციენტები სპლენექტომიით (15 პაციენტი)	პაციენტები სპლენექტომიის გარეშე (27 პაციენტი)
ოპერაციამდე 48 საათის განმავლობაში		ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.	ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.
ოპერაციის დროს	პერიფერიულ სისხლში	ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.	ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.
	სიმსივნესთან ლოკალურ სისხლძარღვში		
ოპერაციიდან 48 საათის განმავლობაში		ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.	ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.
ოპერაციიდან 2 კვირის შემდგომ		ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.	ანემიის პარამეტრები; ანთების პარამეტრები; ჰემორეოლოგიის პარამეტრები.



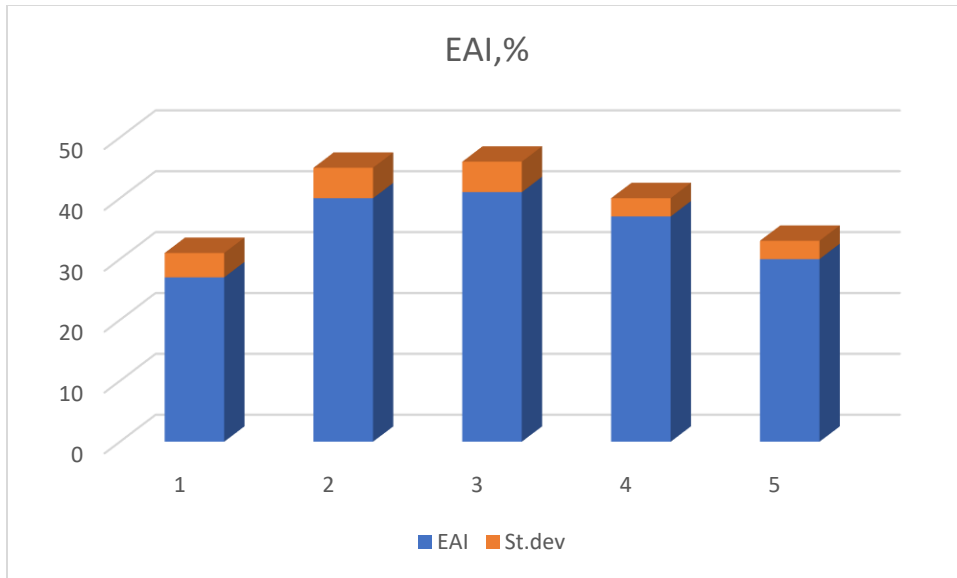
ნახ. #1.

ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი (გამოსახული %) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში.

1- საკონტროლო ჯგუფი

2- კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტები ოპერაციამდე 48 სთ

N- 42 M±m

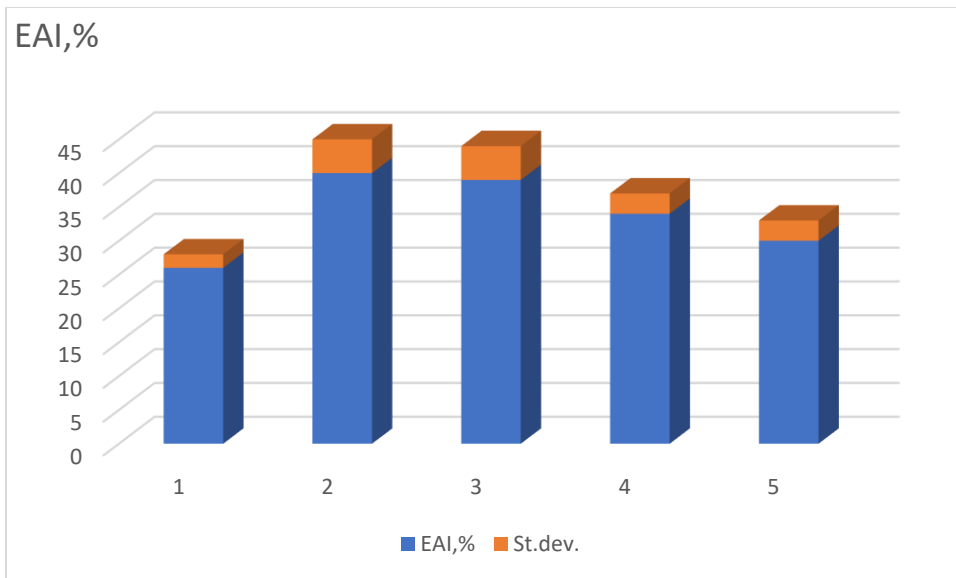


ნახ. #2.

ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი (გამოსახული %) დინამიკაში საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში.

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე 48 სთ განმავლობაში
- 3 -ოპერაციის დროს სპლენექტომიის გარეშე
- 4- ოპერაციიდან 48 სთ განმავლობაში
- 5 -ოპერაციიდან 2 კვირაში.

N 27 M±m

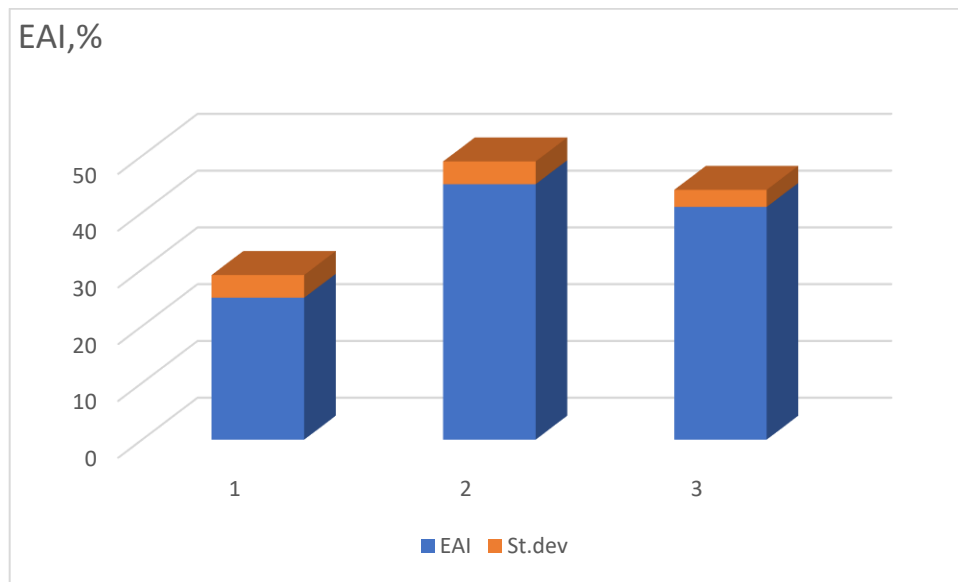


ნახ.#3

ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი (გამოსახული %) დინამიკაში საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში სპლენექტომიის ჯგუფში.

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე 48 სთ განმავლობაში
- 3- ოპერაციის დროს სპლენექტომიის ჯგუფში
- 4 -ოპერაციიდან 48 სთ განმავლობაში
- 5- ოპერაციიდან 2 კვირაში.

N 15 M±m

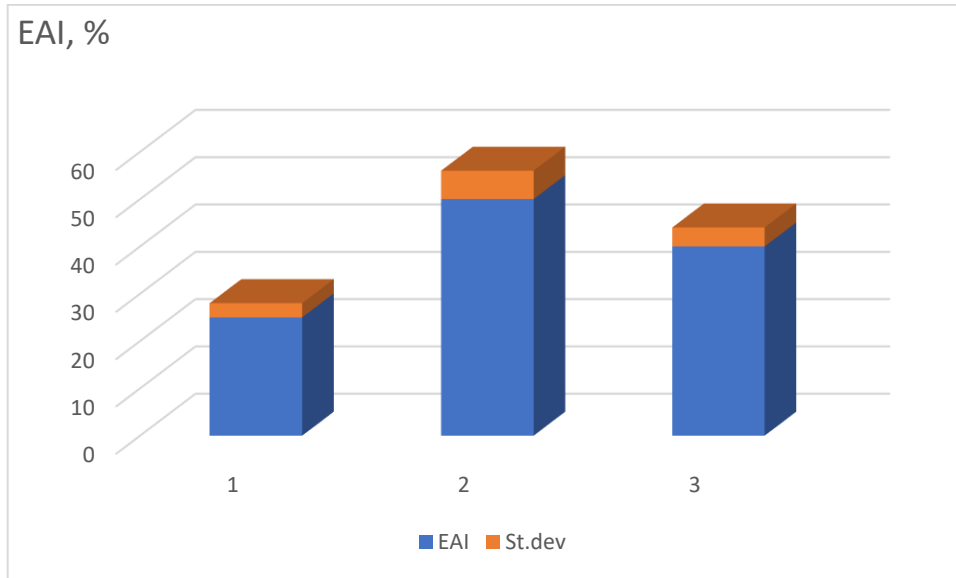


ნახ.#4.

ერთროციტების აგრეგაციის ინდექსი (გამოსახული %) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების ოპერაციის დროს ადგილობრივად სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში.

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2- ოპერაციის დროს ადგილობრივად (კუჭ-ელენტის მოკლე ვენიდან)
- 3- ოპერაციის დროს სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში

N 27 M±m

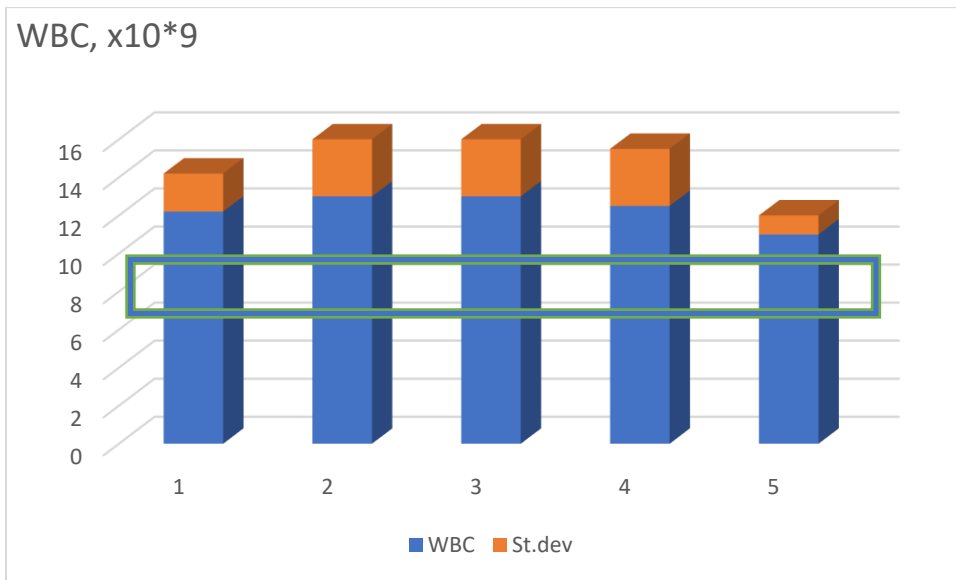


ნახ.# 5

ერიტროციტების აგრეგაციის ინდექსი (გამოსახული %) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების ოპერაციის დროს ადგილობრივად სპლენექტომიის ჯგუფში.

- 1 -საკონტროლო ჯგუფი
- 2- ოპერაციის დროს (ელენთის ვენიდან)
- 3 -ოპერაციის დროს სპლენექტომიის ჯგუფში

N 15 M±m

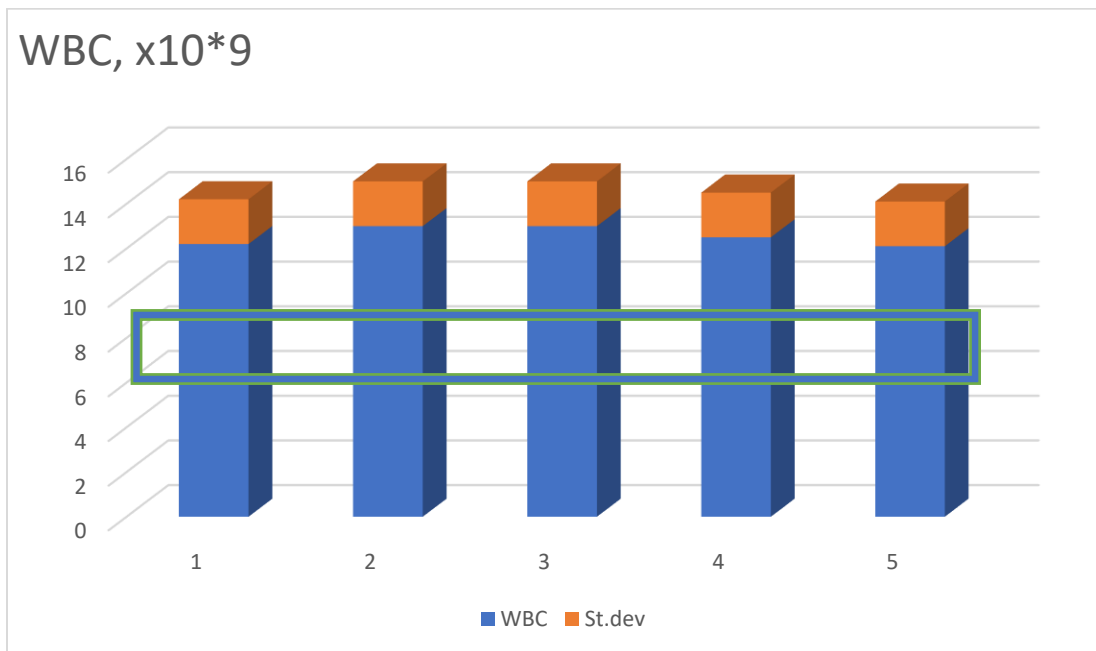


ნახ.#6

ლეიკოციტების საერთო რიცხვი დინამიკაში საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში.

- 1- საკონტროლო ჯგუფი კლინიკური ნორმა
- 2- ოპერაციამდე 48 სთ განმავლობაში
- 3- ოპერაციის დროს სპლენექტომიის გარეშე ჯგუფში
- 4- ოპერაციიდან 48 სთ განმავლობაში
- 5 -ოპერაციიდან 2 კვირაში.

N 27 M±m

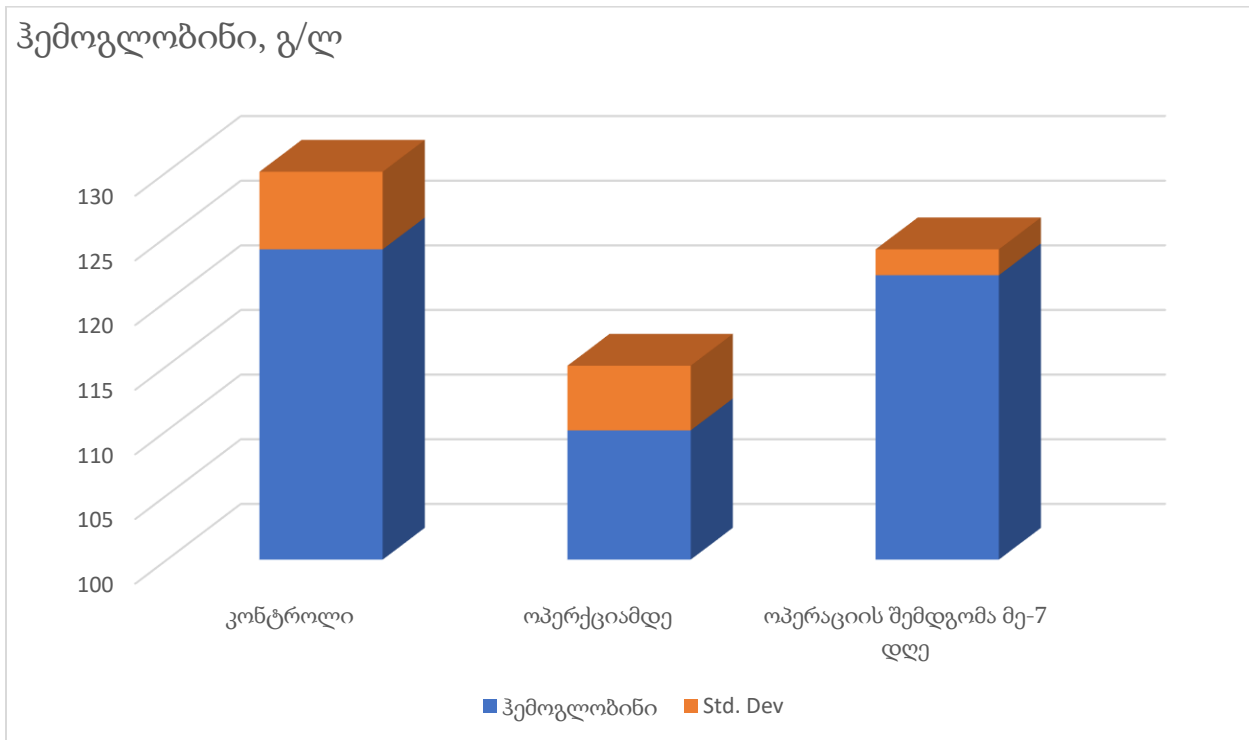


ნახ. #7.

ლეიკოციტების საერთო რიცხვი დინამიკაში საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში სპლენექტომიის ჯგუფში.

- 1- საკონტროლო ჯგუფი კლინიკური ნორმა
- 2- ოპერაციამდე 48 სთ განმავლობაში
- 3- ოპერაციის დროს სპლენექტომიის ჯგუფში
- 4 -ოპერაციიდან 48 სთ განმავლობაში
- 5 -ოპერაციიდან 2 კვირაში.

N 15 M±m

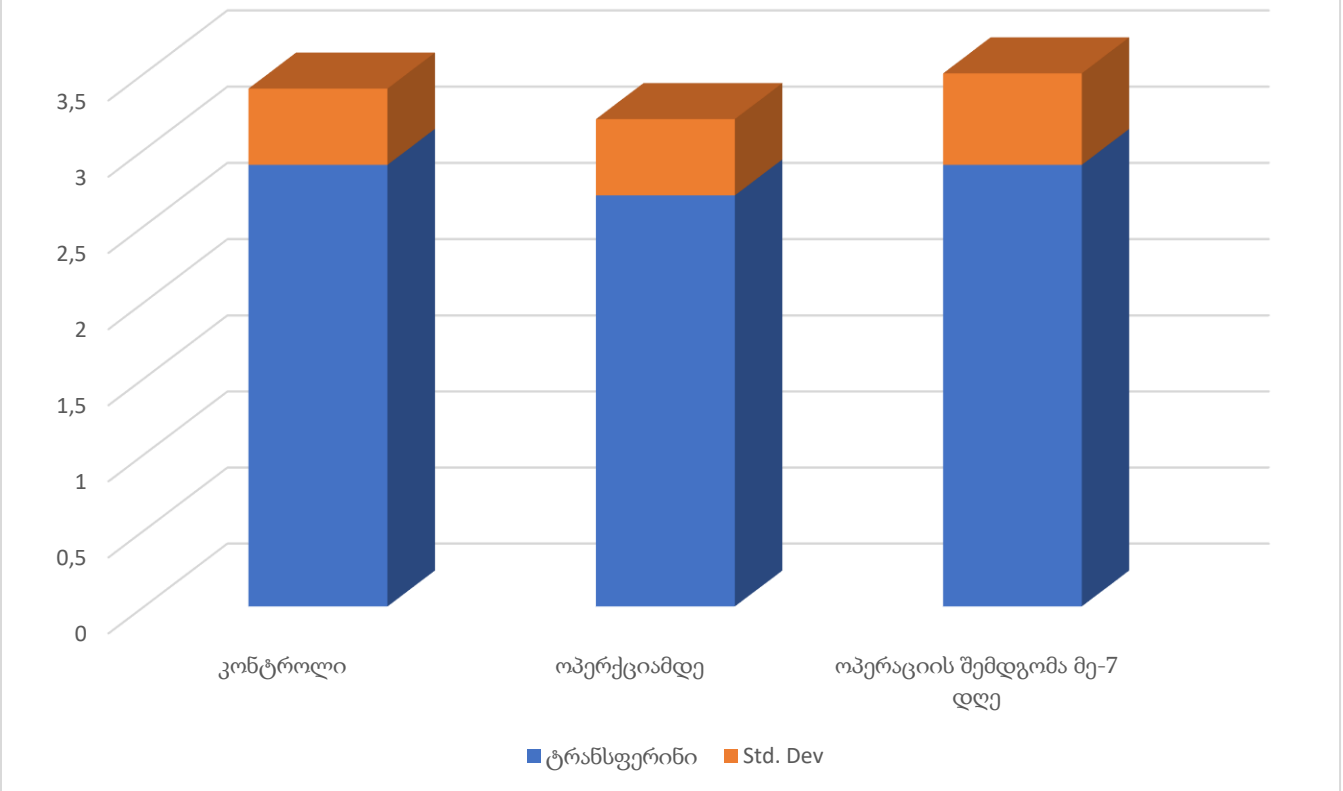


ნახ.#8

ჰემოგლობინი (გამოსახული გ/ლ) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 7 დღეში

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
 - 2 -ოპერაციამდე
 - 3- ოპერაციიდან 1 კვირაში.
- N 20 M±m

ტრანსფერინი, გ/ლ

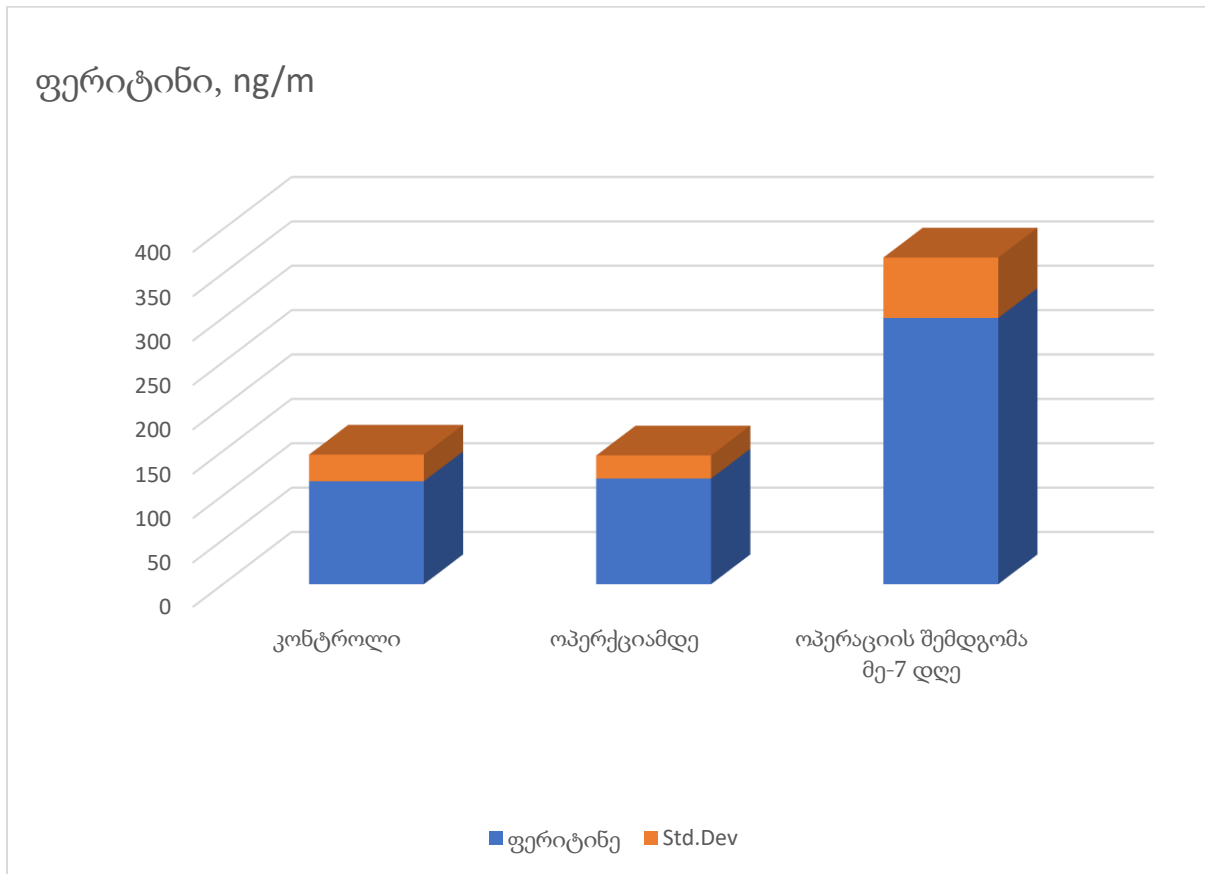


ნახ. # 9

ტრანსფერინი (გამოსახული გ/ლ) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 7 დღეში

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე
- 3 -ოპერაციიდან 1 კვირაში.

N 20 M±m

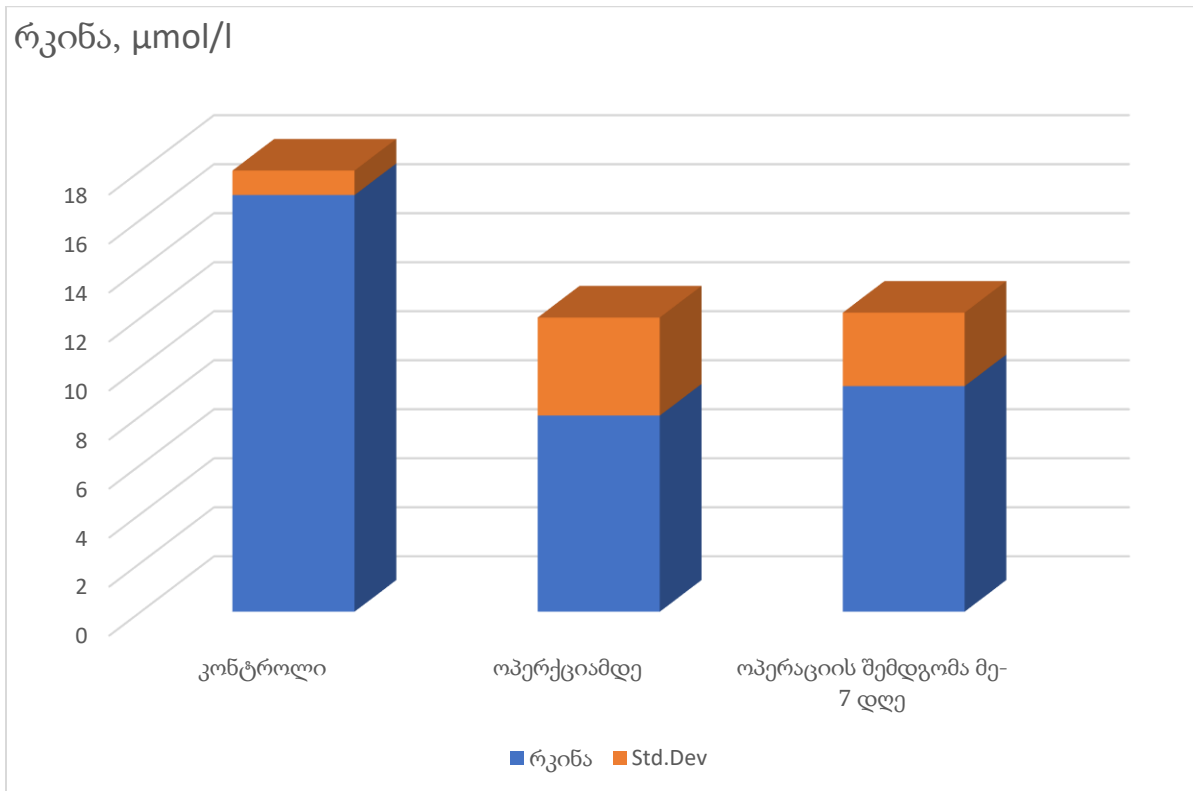


ნახ. #10

ფერიტინი (გამოსახული ნგ /მ) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 7 დღეში

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე
- 3 -ოპერაციიდან 1 კვირაში.

N 20 M±m

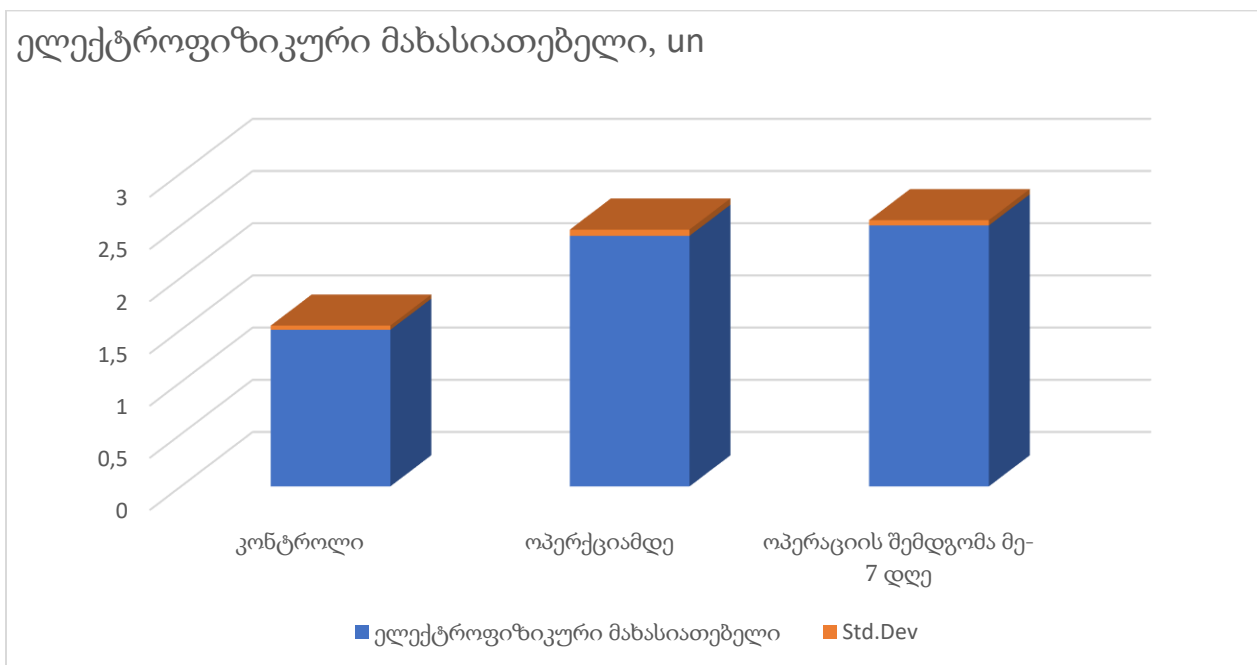


ნახ.# 11

რკინა (გამოსახული მმოლ/ლ) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 7 დღეში

- 1 -საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე
- 3 -ოპერაციიდან 1 კვირაში

N 20 M \pm m

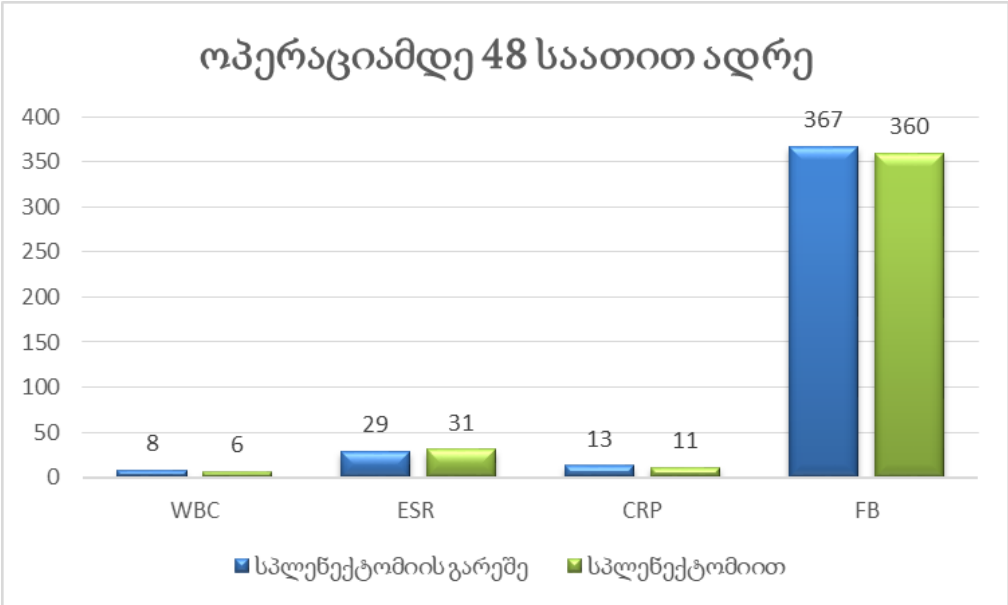


ნახ. #12

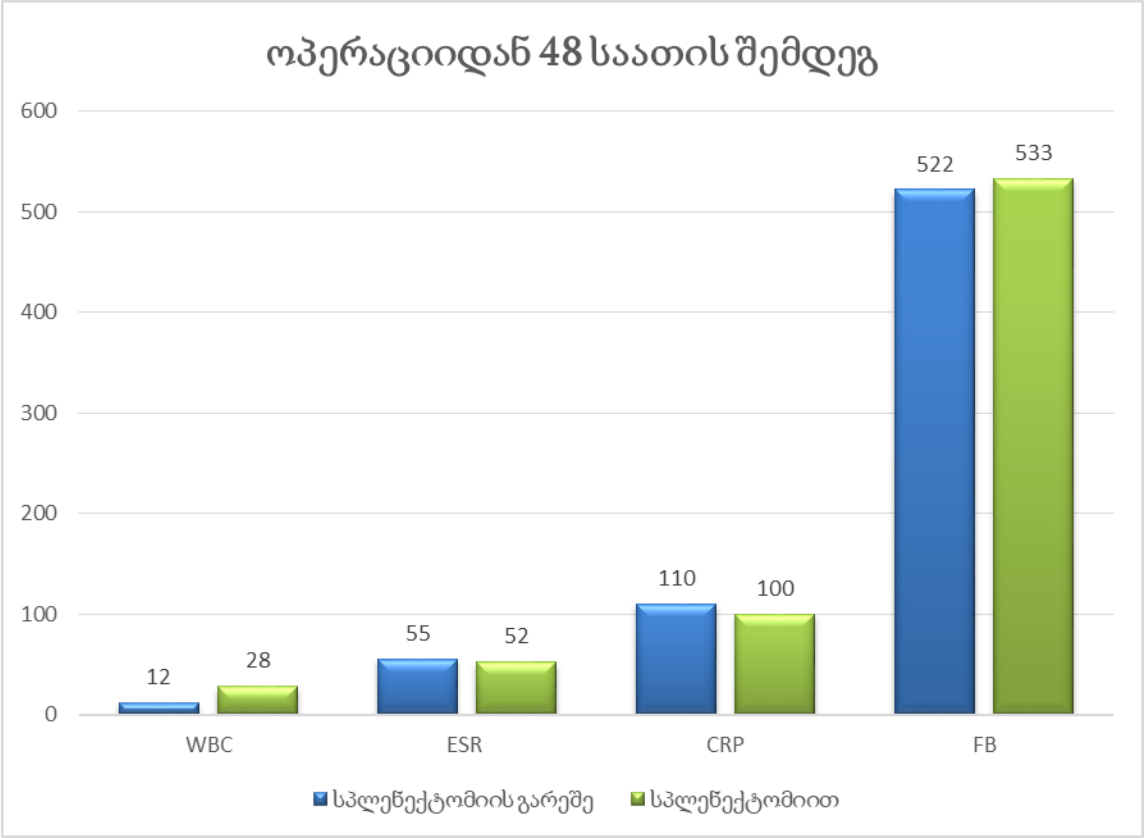
ელექტროფიზიკური მახასიათებლები (გამოსახული უნ) საკონტროლო ჯგუფში და კუჭის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლის მიმოქცევაში ოპერაციამდე და ოპერაციიდან 7 დღეში

- 1- საკონტროლო ჯგუფი
- 2 -ოპერაციამდე
- 3 -ოპერაციიდან 1 კვირაში.

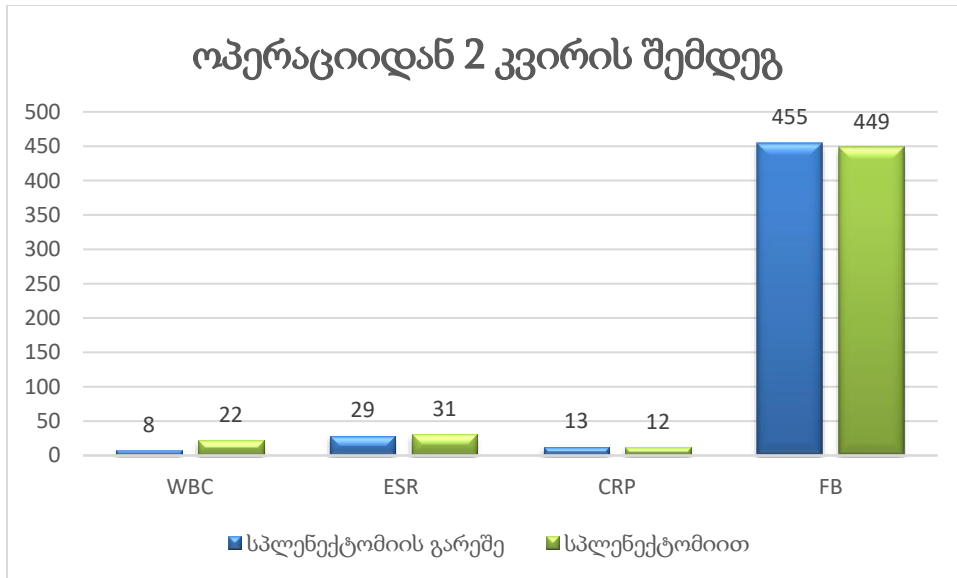
N 20 $M \pm m$



ნახ. #13



ნახ. #14



ნახ. #15

11. გამოყენებული ლიტერატურა

1. M.Mantskava . Complex assessment of microcirculation and blood rheology during diabetic microangiopathy. A new article in International Journal "SCI-ARTICLES" 2016, N54. PP40-60;
2. M.Mantskava, N.G. Momtselidze Blood Hemorheology and Accompanying Surgical Intervention Emotional Stress; July 04, 2016;
3. Agarkov NM The study of morbidity with malignant neoplasms based on mathematical –cartographic analysis/ N.M. Agarkov, A.N. Zabrovsky, AV Shaman // System analysis and control in biomedical systems. 2010 .9 m, number 1. With. 106-108.
4. Georg-Friedrich von Tempelhoff et al. Blood Rheology during Chemotherapy in Patients with Ovarian Cancer, [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(98\)00022-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(98)00022-X)
5. თ.ურდულაშვილი; ნ.მომცემლიძე, მ. მანუკავა; ნ.ნარსია; გ.მჭედლიშვილი ჰემორეოლოგიური ცვლილებების მონაწილეობა გულის იშემიური დაავადების პათოგენეზში; კარდიოლოგის და შინაგანი მედიცინა 2004,9,15
6. Beguine Y, Aaprob M, Ludwigc H, Mizzend L, Österborg A. (2014). Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis. Critical review in Oncology. Hematology. 89,(1):1-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.10.008>
7. Grigorov O. N. Electrokinetic phenomena. (1973). Lecture course. - M.: Publishing House of Moscow State University. - 198.
8. Loukopoulos V. C., Tzirtzilakis E. E. (2004). Biomagnetic channel flow in spatially varying magnetic field //international . J. Eng. Sci. (42):571-590.
9. Petrenko S. V. Relationship between the rheological properties of blood and some electrophysiological and biochemical characteristics. <http://ekhnuir.univer.kharkov.ua/bitstream/123456789/3533/2/>
10. Goroshinskaja IA. (2015). Blood iron metabolism in patients with stomach cancer. Surgery. (5):29-34. doi:10.17116/hirurgia2015529-34

- 11.** Snegovoy A.V. (2013). The problem of iron deficiency anemia in patients with cancer: the practice of using iron-containing drugs. *Modern Oncology*. 15,(2):65-71.
- 12.** Svirnovsky A.I., Martsev S.P., Kravchuk Z.I., Konopelko N.F., Smirnova L.A. (2004). Cytotoxic activity of ferritin in vitro. *Medical News*. (3):94-95.
- 13.** Petukhov V.I., Bykova E.Ya., Bondare D.K. (2003). Serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency states. *Hematology and Transfusiology*. (2):36-41.
- 14.** Mchedlishvili G. (2007). Hemorheological changes in microcirculation: Their mechanism and measurement technique. *Indian Journal of Experimental Biology* 45,(1):32-40
- 15.** Antonova N.M., Paskova V.K., Velcheva I.V. (2021). Blood rheological and electrical properties and relationships with the microvascular tone regulation in patients with diabetes mellitus type 2. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 20,(1):25-33.
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-1-25-33>
- 16.** Antonova N, Riha P, Ivanov I. (2008). Time dependent variation of human blood conductivity as a method for an estimation of RBC aggregation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. (39):69-78.
- 17.** Kaliviotis E, Ivanov I, Antonova N, Yianneskis M. (2010). Erythrocyte aggregation at non-steady flow conditions: A comparison of characteristics measured with electrorheology and image analysis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 44(1):43-54. Doi: 10.3233/CH-2009-1251.
- 18.** Pargalava N, Mantkava M, Mchedlishvili G. Regional and systemic hemorheological disorders during feet diabetic gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004; 30(3-4):457-9. PMID: 15258386
- 19.** Mantkava M, Momtselidze N, Pargalava N, Mchedlishvili G. Hemorheological disorders in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus and foot gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006; 35(1-2):307-10. PMID: 16899949.

20. Mantskava M, Momtselidze N Blood Hemorheology and accompanying surgical intervention emotional stress. Bulletin of Kalughe University. 2016; 2(31):77-81
21. Потапова И.В. Особенности агрегации эритроцитов при изменении состава плазмы. Дисс.кнд.мед.нак. Л, Ин-т физиологии им. И. П.Павлова.1980, -143с.
22. Потапова И.В. Никифоров Н.И.,Шадрина Н.Х. и др. Фотометрическая характеристика агрегационных свойств эритроцитов.// Физиологический ж.СССР.1977,т.63, N9,с.660-665.
23. Рудаев Я.А. Закономерности микроциркуляции и реологические свойства крови.Обзор литературы.// Пробл.гематологии и переливания крови.1974,N°9,с.45-48.
24. Левтов В.А., , Потапова И.В. Фотометрическое определение агрегации эритроцитов в клинической практике.// Методические рекомендации.Л. 1979,- 12 с.
25. Левтов В.А .,Регирер С.А.,Шадрина Н.Х. Реология крови. М., Медицина. 1982 , - 272 с .
26. Галенок В.А., Гостинская Е.В., Диккер В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена //Новосибирск, Наука.1987,-261 с.
27. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.// Ростов-на-Дону, Изд-во Ростов, ун-та. 1979, -168 с. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм. Томск. Изд-во Томского ун-та.1989,-468с.
28. Горизонтов П.Д., Белорусова О.И., Федотова М.И. Стресс и системакрови.- М.1983,-253с.
29. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем.: Наука.1991,-231с.
30. Лакин К.М., Овнатанова М.С. Лекарственное воздействие на эритроцитарный компонент гемостаза//Фармакология и токсикология.1976,39,N°3,с.358-367.
31. Левтов В.А., Потапова И.В. Особенности агрегации эритроцитов у разных животных и человека//Физиологический ж.СССР.1983,т.69, N5,с.660-665.
32. Левтов В.А ., Регирер С.А.,Шадрина Н.Х. Агрегация и диффузия эритроцитов // Современные проблемы биомеханики. М.,Научный совет РАН по проблемам биомеханики. Общество биомехаников.1994,Вып.9,с.5-33
33. G.Mchedlishvili Hemorheological changes in microcirculation: their mechanism and measurement technique. Indian J Exp Biol. 2007 Jan;45(1):32-40. Review.
34. Muravyov A.V., Kislov N.V., Tikhomirova I.A., Mikhailov P.V., Muravyov A.A. Influence of plasma viscosity and hematocrit on erythrocytes deformability // Russian

- Journal of Biomechanics. 2013. No2. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vyazkosti-plazmy-i-gematokrita-na-deformatsiyu-eritrotsitov> (11/14/2019)
35. Titovsky, A.B. Measurement of the deformability of erythrocytes in a stream under the influence of gravitational forces / A.B. Titovsky // Materials of the Intern. microcirculation conferences. -M.: Yaroslavl, 2019.S. 205-206
 36. Bogar L, Juricskay I, Kesmarky G, Feher G, Kenyeres P, Toth K, Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients
 37. Boisseau M. R. hemorheology and vascular diseases: Red cells should rub up to the wall, leucocytes should cope with it. Annals of the 13th conference of the European Society for Clinical Hemorheology, 2005, Siena, Italy.
 38. Fletcher Robert H. , MD; Fletcher Suzanne W., MD; Fletcher Grant S., MD Clinical Epidemiology: The Essentials, 6e "evidence based medicine"
 39. Абрамзон А.А. Постоянство дисперсионных силы Ван Дер-Ваальсово взаимодействие органических молекул.//Ж.физической химии.1978,т.52,№5,с.1190-1194.
 40. Аносова Н.В. Методологические аспекты оценки нормального состояния обратимой агрегации эритроцитов.// В сб.Механизмы адаптации организма.Томск.1996,с.5-6.
 41. [Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.](#)
 42. [Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9.](#)
 43. [Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. Toxicol Lett 1998; 102-103:227.](#)
 44. [Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.](#)
 45. [HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Natl Cancer Inst 1958; 21:213.](#)
 46. [Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. Int J Cancer 1971; 8:144.](#)
 47. [Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. Cancer Res 1975; 35:3460.](#)

48. Cancer incidence in five continents. Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al (Eds), Vol III, IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
49. [Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? J Clin Gastroenterol 2012; 46:804.](#)
50. [Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. Br J Surg 2007; 94:1162.](#)
51. [Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106.](#)
52. [Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. Am J Gastroenterol 2011; 106:1978.](#)
53. [Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA 2010; 303:1723.](#)
54. [Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1178.](#)
55. [La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. Br J Cancer 1990; 62:136.](#)
56. [Correa P. Gastric cancer: two epidemics? Dig Dis Sci 2011; 56:1585.](#)

57. [WYNDER EL, KMET J, DUNGAL N, SEGI M. AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER. Cancer 1963; 16:1461.](#)
58. [Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. Natl Cancer Inst Monogr 1982; 62:129.](#)
59. [Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13:1050.](#)
60. [Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970; 44:297.](#)
61. [Cuello C, Correa P, Haenszel W, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst 1976; 57:1015.](#)
62. Kakizoe IW. Figures on cancer in Japan-1993. Foundation for Promotion of Cancer Research, Tokyo 1993.
63. OPCS (Office of Population, Census and Surveys). 1994 Cancer statistics: Registrations in England and Wales (Series MB No.21). HMSO, London 1978.
64. Chen JS, Campbell TC, Li JY, et al. Life-style and Mortality in China. A Study of the Characteristics of 65 Chinese Counties, Oxford University Press, Oxford 1990.
65. [Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst 1968; 40:43.](#)
66. [Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst 1972; 49:969.](#)

67. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31.
68. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. Br J Cancer 1995; 72:424.
69. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. Cancer 1978; 41:941.
70. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. Br J Surg 1989; 76:914.
71. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62:440.
72. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. Gastroenterology 1984; 86:461.
73. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer 2009; 125:666.
74. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci 1982; 389:39.
75. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340:448.
76. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. J Exp Med 1930; 52:561.
77. Kushner I, Samols D. Oswald Avery and the pneumococcus. Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc 2011; 74:14.
78. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Am J Med 1985; 78:1001.
79. Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84:7251.
80. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. J Clin Invest 1987; 79:1635.
81. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. J Clin Invest 1997; 99:2930.
82. Loyer P, Ilyin G, Abdel Razzak Z, et al. Interleukin 4 inhibits the production of some acute-phase proteins by human hepatocytes in primary culture. FEBS Lett 1993; 336:215.
83. Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, Rose-John S. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. J Immunol 1992; 149:2021.

84. [Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003; 101:2461.](#)
85. [Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000; 28:458.](#)
86. [Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. Cytokine Growth Factor Rev 1998; 9:191.](#)
87. Dinarello C. Cytokines as endogenous pyrogens. In: Fever: Basic mechanisms and management, Mackowiak P (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997. p.87.
88. [Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. Am J Physiol 1997; 272:R675.](#)
89. [Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. Hematology 2004; 9:357.](#)
90. [Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. J Exp Med 1997; 185:171.](#)
91. Krueger JM. Cytokine involvement in sleep responses to infection and physiological sleep. In: Cytokines in the Nervous System, Rothwell NJ (Ed), Landes Publishing, Austin 1996. p.41.
92. [Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332:1351.](#)
93. [Moldawer LL, Copeland EM 3rd. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. Cancer 1997; 79:1828.](#)
94. [Wolf M, Böhm S, Brand M, Kreymann G. Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. Eur J Endocrinol 1996; 135:729.](#)
95. [Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, et al. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. FASEB J 1998; 12:871.](#)
96. [Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996; 24:163.](#)
97. [Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem 2004; 279:48487.](#)
98. [Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol 2005; 117:104.](#)
99. [Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001; 38:189.](#)
100. [Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:282.](#)
101. [Ahmed N, Thorley R, Xia D, et al. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1141.](#)
102. [Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94:2575.](#)

103. [Jiang S, Xia D, Samols D. Expression of rabbit C-reactive protein in transgenic mice inhibits development of antigen-induced arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35:351.](#)
104. [Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. J Clin Invest 1997; 100:522.](#)
105. [Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. J Exp Med 2000; 192:1353.](#)
106. [Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, et al. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry \(pentraxins\). Proc Natl Acad Sci U S A 1977; 74:739.](#)
107. [Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, et al. Pentraxins in humoral innate immunity. Adv Exp Med Biol 2012; 946:1.](#)
108. [Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. Immunol Rev 2016; 274:202.](#)
109. [Kapur R, Heitink-Pollé KM, Porcelijn L, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. Blood 2015; 125:1793.](#)
110. [Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine 1992; 4:361.](#)
111. [Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993; 82:513.](#)
112. [Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. J Exp Med 1999; 189:599.](#)
113. [Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. J Exp Med 1999; 190:1733.](#)
114. [Tam SP, Flexman A, Hulme J, Kisilevsky R. Promoting export of macrophage cholesterol: the physiological role of a major acute-phase protein, serum amyloid A 2.1. J Lipid Res 2002; 43:1410.](#)
115. [Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. Amyloid 2012; 19:5.](#)
116. [Su SB, Gong W, Gao JL, et al. A seven-transmembrane, G protein-coupled receptor, FPRL1, mediates the chemotactic activity of serum amyloid A for human phagocytic cells. J Exp Med 1999; 189:395.](#)
117. [Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L, et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF-kappaB-dependent signal transduction pathway. Arthritis Rheum 2006; 54:105.](#)
118. [Boretti FS, Buehler PW, D'Agnillo F, et al. Sequestration of extracellular hemoglobin within a haptoglobin complex decreases its hypertensive and oxidative effects in dogs and guinea pigs. J Clin Invest 2009; 119:2271.](#)

119. [Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. Blood 2013; 121:1276.](#)
120. [Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 1997; 34:4.](#)
121. [Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1616.](#)
122. [Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001; 19:2865.](#)
123. [Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001; 19:2875.](#)
124. [Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1204.](#)
125. [Escobar MA. Bleeding in the patient with a malignancy: is it an acquired factor VIII inhibitor? Cancer 2012; 118:312.](#)
126. [Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. Haematologica 2015; 100:124.](#)
127. [McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2013; 39:534.](#)
128. [Rodgers GM 3rd, Becker PS, Bennett CL, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6:536.](#)
129. United States FDA toxicity criteria, search under "hemoglobim" at: www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm (Accessed on July 21, 2008).
130. [Reid TJ 3rd, Stamm CP, Dunning DM, Redmond J 3rd. Iron malabsorption in a patient with large cell lymphoma involving the duodenum. Am J Gastroenterol 1992; 87:1478.](#)
131. [Dauth J, de Coning JP, Politzer WM, et al. Unusual presentation of multiple myeloma. A report of 2 cases. S Afr Med J 1984; 65:968.](#)
132. [Sutton DR, Baird IM, Stewart JS, et al. Gastrointestinal iron losses in atrophic gastritis, postgastrectomy states and adult coeliac disease. Gut 1971; 12:869.](#)
133. [Kimber C, Patterson JF, Weintraub LR. The pathogenesis of iron deficiency anemia following partial gastrectomy. A study of iron balance. JAMA 1967; 202:935.](#)
134. [Schade SG, Cohen RJ, Conrad ME. Effect of hydrochloric acid on iron absorption. N Engl J Med 1968; 279:672.](#)

135. Ekenved G. Iron absorption studies. Studies on oral iron preparations using serum iron and different radioiron isotope techniques. Scand J Haematol Suppl 1976; 28:1.
136. Dewar GA, Griffin SM, Ku KW, et al. Management of bleeding liver tumours in Hong Kong. Br J Surg 1991; 78:463.
137. Srivastava DN, Gandhi D, Julka PK, Tandon RK. Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transheptic arterioembolization. Abdom Imaging 2000; 25:380.
138. Hayward SR, Lucas CE, Ledgerwood AM. Recurrent spontaneous intrahepatic hemorrhage from peliosis hepatis. Arch Surg 1991; 126:782.
139. Cooperman AM, Weiland LH, Welch JS. Massive bleeding from a ruptured metastatic hepatic melanoma treated by hepatic lobectomy. Case report and review of the literature. Mayo Clin Proc 1976; 51:167.
140. Autry JR, Weitzner S. Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. Cancer 1975; 35:534.
141. Margolin KA, Pak HY, Esensten ML, Doroshov JH. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. Cancer 1985; 56:691.
142. LITTON MA, LITTON EW, FOX TC. HEMORRHAGE FROM A GRANULOSA-THECA CELL TUMOR OF THE OVARY; (AN UNUSUAL CAUSE OF ACUTE ABDOMINAL PAIN IN A CHILD). Wis Med J 1965; 64:282.
143. Witz M, Bernheim J, Dinbar A, Griffel B. Kidney fibroxanthoma (malignant fibrous xanthoma): a rare tumor and an unusual cause of retroperitoneal hemorrhage. J Surg Oncol 1984; 26:146.
144. Witz M, Shpitz B, Dinbar A. Massive intraabdominal bleeding due to a retroperitoneal leiomyosarcoma. J Surg Oncol 1983; 24:132.
145. Nguyen HT, Wolf JS Jr, Nash PA, et al. Acute retroperitoneal hemorrhage due to transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 1995; 153:140.
146. Swift DL, Lingeman JE, Baum WC. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage: a diagnostic challenge. J Urol 1980; 123:577.
147. Graham E, Cohen AW, Soulen M, Faye R. Symptomatic liver hemangioma with intra-tumor hemorrhage treated by angiography and embolization during pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81:813.
148. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, et al. Intraperitoneal hemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolization or embolization. Radiology 1991; 180:647.
149. Gaffey MJ, Frierson HF Jr, Medeiros LJ, Weiss LM. The relationship of Epstein-Barr virus to infection-related (sporadic) and familial hemophagocytic syndrome and secondary (lymphoma-related) hemophagocytosis: an in situ hybridization study. Hum Pathol 1993; 24:657.
150. Aung W, Koslosky W, Chin NW, Pincus MR. Diffuse large cell lymphoma of B-cell type associated with reactive hemophagocytosis. Ann Clin Lab Sci 1996; 26:433.
151. Kobayashi Y, Uehara S, Inamori K, et al. Hemophagocytosis as a paraneoplastic syndrome in NK cell leukemia. Int J Hematol 1996; 64:135.

152. [Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Hemophagocytosis by leukemic blasts in 7 acute myeloid leukemia cases with t\(16;21\)\(p11;q22\): common morphologic characteristics for this type of leukemia. Cancer 2000; 88:1970.](#)
153. [Tsoi WC, Feng CS. Hemophagocytosis by rhabdomyosarcoma cells in bone marrow. Am J Hematol 1997; 54:340.](#)
154. [Molad Y, Stark P, Prokocimer M, et al. Hemophagocytosis by small cell lung carcinoma. Am J Hematol 1991; 36:154.](#)
155. [Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD. Clinical significance of hematologic parameters in non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. Cancer 1991; 67:1389.](#)
156. [Rubins JM. The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. Cancer 1983; 51:308.](#)
157. [Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, et al. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. Cancer 1979; 44:1009.](#)
158. [O'Keane JC, Wolf BC, Neiman RS. The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma. Cancer 1989; 63:1539.](#)
159. [Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. Cancer 1993; 71:3594.](#)
160. [Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.](#)
161. [Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 1993; 218:583.](#)
162. [Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995; 333:32.](#)
163. [Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach.. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB. \(Ed\), AJCC, Chicago 2017. p.203.](#)
164. [Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg 2000; 232:353.](#)
165. [Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345:725.](#)
166. [Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355:11.](#)
167. [Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. Am J Gastroenterol 1996; 91:839.](#)
168. [Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. BMJ 1993; 307:59.](#)
169. [Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. Radiology 1988; 167:335.](#)

170. [Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. J Am Coll Surg 2009; 208:173.](#)
171. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (Accessed on February 20, 2019).
172. [Oh CA, Bae JM, Oh SJ, et al. Long-term results and prognostic factors of gastric cancer patients with only positive peritoneal lavage cytology. J Surg Oncol 2012; 105:393.](#)
173. [De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. J Surg Oncol 2014; 110:291.](#)
174. [Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. Br J Surg 1996; 83:672.](#)
175. [Bouvier AM, Haas O, Piard F, et al. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. Cancer 2002; 94:2862.](#)
176. [Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. Ann Surg 2000; 232:362.](#)
177. [Woo Y, Goldner B, Ituarte P, et al. Lymphadenectomy with Optimum of 29 Lymph Nodes Retrieved Associated with Improved Survival in Advanced Gastric Cancer: A 25,000-Patient International Database Study. J Am Coll Surg 2017; 224:546.](#)
178. [Windham TC, Termuhlen PM, Ajani JA, Mansfield PF. Adenocarcinoma of the stomach in patients age 35 years and younger: no impact of early diagnosis on survival outcome. J Surg Oncol 2002; 81:118.](#)
179. [Higgins GA, Serlin O, Amadeo JH, et al. Gastric cancer: factors in survival. Surg Gastrointest 1976; 10:393.](#)
180. [Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. J Surg Oncol 2013; 107:807.](#)
181. [Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 1988; 75:110.](#)
182. [Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. Lancet 1996; 347:995.](#)
183. [Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340:908.](#)
184. [Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. Br J Surg 2014; 101:23.](#)

185. [El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. Ann Surg Oncol 2015; 22:1820.](#)
186. [Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010; 11:439.](#)
187. [Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. Ann Surg 1994; 220:176.](#)
188. [Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. J Clin Oncol 2004; 22:2767.](#)
189. [Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Standard D2 versus extended D2 \(D2+\) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. Am J Surg 2007; 193:10.](#)
190. [Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. Int J Clin Oncol 2008; 13:132.](#)
191. [Blackham AU, Swords DS, Levine EA, et al. Is Linitis Plastica a Contraindication for Surgical Resection: A Multi-Institution Study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. Ann Surg Oncol 2016; 23:1203.](#)
192. [Anderson ID, MacIntyre IM. Symptomatic outcome following resection of gastric cancer. Surg Oncol 1995; 4:35.](#)
193. [Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. Br J Cancer 2008; 98:54.](#)
194. [Iivonen MK, Mattila JJ, Nordback IH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. Scand J Gastroenterol 2000; 35:679.](#)
195. [Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. J Surg Oncol 2008; 97:121.](#)
196. [Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1999; 230:170.](#)
197. [Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. Ann Surg 1989; 209:162.](#)
198. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on April 23, 2019).
199. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.

200. [Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschoff J, et al. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. Br J Surg 1991; 78:825.](#)
201. [Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. J Surg Oncol 2013; 107:807.](#)
202. [Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 1988; 75:110.](#)
203. [Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. Lancet 1996; 347:995.](#)
204. [Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 \(ver. 4\). Gastric Cancer 2017; 20:1.](#)
205. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010. 11; 439-499 PMID 20409751
206. Sheikha AK, Salih ZT, Kasnazan KH, Khoshnaw MK, Al-Maliki T, Al-Azraqi TA, et al. Prevention of overwhelming post-splenectomy infection in thalassemia patients by partial rather than total splenectomy. Can J Surg 2007; 50 (5) ;382-6.
207. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complication after splenectomy for hematologic disorders. Blood 2009;114(14) :2861-8.
208. Sigurdur Y, Kristinsson; Gloria Gridley, Robert N Hoover, David Check, Ola Landgren. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with 27 years follow-up; Hematologica May 2016;
209. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R, Risk of infection and death among post-splenectomy patients. J Infect. 2001; 43(3):182-6.
210. Gullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. Br J Surg 1991;78(6) 716-21.
211. Dickerman JD. Bacterial infection and the asplenic host: a review. J Trauma 1976; 16 (08):662-8;
212. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. Scand J Infect Dis. 2000;32 (5):521-5;

213. Salter PP Jr, Sherlock EC, Splenectomy ,thrombocytosis, and venous thrombosis; Am Surg. 1957 23 (6):549-54;
214. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venus thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassemia intermedia. Br J Haematil.2000.111(2)467-73.
215. Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H, Thalhamer J, Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. Br J Surg.1989; 76 (5):517-21;
216. Dawson AA. Bennett B, Jones PF, Munro A, Thrombotic risks of staging with splenectomy in Hodgkin's disease. Br J. Surg.1981; 68(12):842-5;
217. Hassan AM, Al-Fallouji MA, Ouf TI, Saad R, Portal vein thrombosis following splenectomy .Br J Surg .2000; 87 (3) 362-73.
218. Rossi P, Passarello R, Simonetti G, Portal thrombosis :high incidence following splenectomy for portal hypertension. Gastrointest Radiol. 1976;1 (3) 225-7;
219. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manuras A, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal , mesenteric and splenic veins. Arch Surg.2006; 141(7):663-9;
220. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2011 ;Japanese Gastric Cancer Association;
221. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashito A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinka T, Kinoshita T, Arai K, Okajima K (2004) Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended paraaortic lymphadenectomy -Japan Clinical Oncology Group study 950. J Clin Oncol.22:2767-2773
222. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH (2012) Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. Br J Surg 99:1681;
223. კუჭისკიბოსმართვა.მიღებულიაკლინიკურიპრაქტიკისეროვნულირეკომენდაციების(გაიდლაინები)დადაავადებათამართვისსახელმწიფოსტანდარტები

ს(პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“
2014 წლის 10 ივნისის N4 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად;

224. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/stomach-cancer/>.

225. https://idfi.ge/ge/availability_of_oncology_treatment_in_georgia

12.ნაშრომის ანოტაცია ინგლისურ ენაზე

Dynamics of anemia, inflammation and hemorrhagic parameters in patients with gastric cancer (with or without splenectomy in the postoperative period)

Introduction.

In order to collect quality data on the prevalence of gastric cancer, the Population Cancer Registry was launched in Georgia on January 1, 2015, which is an important step forward for the country, as it is one of the most important features of the healthcare system and is implemented in all developed and developing countries.

Launching of the gastric cancer registry has changed the technology of data collection - a personalized data system has been established. According to the register, currently in the top five malignant of localization tumors in men in Georgia, the 5th place goes to gastric cancer. The incidence of gastric cancer per 100,000 people in the last 3 years ranges from 11.3 to 14.5. One of the damaging factors for successful treatment is that 70-80% of patients consult a doctor during a clear detection of the disease. Not much favorable epidemiological situation is in Europe and America and gastric cancer remains one of the most common oncological diseases in the world.

Gastric cancer was the leading cause of death in cancer patients until the 1980. Although this rate has now been replaced by lung cancer, the condition is very significant both in terms of timely diagnosis and treatment and prevention. The prevalence and mortality of gastric cancer has decreased significantly in the world since 1930, nevertheless it still remains one of the deadliest diseases. Predictive improvement of the disease due to a complex approach have been detected during last 20 years, which is due to the complex approach, improved management of surgical intervention and the postoperative period.

The high incidence of death is due to the aggressive course and advanced stage of the disease. A change of tumor dislocation is also cited as a contributing factor to the high death rate. In particular, the displacement of the tumor from the body of the stomach and the antral part to the proximal part, which has been intensively observed during the last 20 years. This form of tumor (moving from the proximal part of the stomach to the esophagus), with increasing frequency, lags behind only lung cancer and melanoma. The reason other than the correlation with obesity is not yet clear. Damage to the proximal part of the stomach is characterized by more aggression and poor prognostic data than the cancer of a distal area, indicating on a different pathogenesis of tumor development in this area compared to other parts of the stomach.

Gastric resection is the best way for long-term recovery of the disease. But the biggest problem is identifying the disease at an early stage, which provides a potential opportunity to cure the disease. In the USA itself, 2/3 of gastric cancers are diagnosed in stages III and IV of the disease and only 10% in the first stage of the disease.

Most large oncological centers, despite the apparent resistance, prefer advanced lymphatic D2 over D1. (NCCN) According to recommended treatment guideline gastric cancer resection includes resection of regional lymph nodes, as well as perigastric (D10) left artery of stomach, common hepatic artery, abdominal (occipital) artery, splenic portal, and splenic artery (D2). The goal is to study 15 or more lymph nodes .Numerous surgical examinations and postoperative period studies have shown that enlarged lymph node dissection (D2) is superior to spleen and pancreas preservation in terms of survival, due to reduced postoperative mortality. In contrast, paraaortic (D3) lymph dissection is not an advantage in terms of survival compared to D2; on the contrary, in this case, postoperative mortality is the highest. Therefore, D3 lymph dissection is not considered a surgical treatment for stomach cancer.As for routine splenectomy or distal pancreatectomy during gastric resection, it causes an increase in morbidity and mortality without improving life expectancy. Because of this, its

conduction should be carried out only during the invasion and the spread of the tumor directly into the body and not routinely. It should be noted that the term "enlarged (D2) lymph dissection" does not in itself imply and does not include splenectomy and / or distal pancreatectomy. The controversy over optimal lymphatic resection is actual in the surgical community, and the issue is a hotly debated topic. Japanese and Korean surgeons prefer extended lymph node dissection (D2) in terms of survival (compared to Western countries, data given by Asian countries).

There is a surgeon approach, when the gastric lymph node drainage system is divided into 16 stations. 1-6 is perigastric, with the remaining 10 major blood vessels adjacent to the back of the pancreas and along the aorta. D1 Lymphocyte dissection i.e. limited dissection involves — only lymph nodes around 1-7 station of the stomach. D1 (+) plus lymph dissection includes stations added to D1 + lymph section: 8a, 9, and 11p.

D2 Lymphocyte i.e. enlarged lymph node includes the lymph nodes along the liver, left stomach, abdominal, and spleen arteries, as well as the lymph nodes of the spleen (stations 1 to 12). D3 Lymphocyte i.e. large enlarged lymph node dissection includes dissection of lymph nodes in the hepatic and periaortic regions of the liver added to D2 lymph node (stations 1 to 16). This is also referred to as D2 lymph dissection (+) plus periaortic dissection (PAND). The results of multiple prospective randomized trials conducted on Asian and Western populations failed to show a clear advantage in terms of survival when comparing D2 / D1 lymph node as well as D3 / D2 lymph node dissection. As mentioned above, despite numerous randomized clinical trials, no obvious advantage of D2 lymph dissection compared to D1 was found, although data from two large studies, the Dutch and Medical Research Councils [MRC], showed a slight advantage in favor of D2 lymphatic resection. And long-term data analysis revealed high rates of eventual cure and survival of the disease, despite twice as high mortality and morbidity in the postoperative period .

Proper rehabilitation of patients in the postoperative period, which includes possible therapeutic complications (anemia, inflammation, hemorrhagic disorders) and changes that may be encountered during this period, is highly relevant in modern medicine, along with timely diagnosis and surgical treatment. Effective optimization of the postoperative period is an essential aspect of stomach cancer management.

The following tasks were outlined within the framework of our research. Study of anemia, inflammation and hemorheological markers in patients with stomach cancer who underwent surgical intervention for the treatment of stomach cancer with or without splenectomy.

Materials and Methods

To achieve this goal, we allocated a target area for patients with stomach cancer disease, which is divided into two groups: patients who underwent surgical treatment with accompanying splenectomy and patients who underwent surgical treatment without accompanying splenectomy.

The dynamics of anemia, inflammation, and hemorheological markers were studied in patients with stomach cancer with and without splenectomy and in the control group. The study of anemia, inflammation and hemorheological parameters is carried out simultaneously in the systemic circulation, as well as locally in the area of tumor formation, directly during surgery. The same parameters were studied 48 hours before surgery and 48 hours after surgery and 2 weeks after surgery. See research protocol scheme.

Number of patients: First group - 27 patients without accompanying splenectomy; Second group - 15 patients accompanied by splenectomy. The control group consisted of 20 healthy subjects.

Our focus was jailed on a new complex study, which united erythrocyte aggregation index as the rheological marker and electrophysical properties, as well as investigated the iron metabolism such as hemoglobin, transferrin, ferritin, iron in the blood in patients group with stomach cancer.

The target group of the study was men and women with cancer gastric. The average age of the control group strictly corresponded to the mean age of the patient group, and the distribution of men and women in the control group was the same as in the patient group.

The study included data on 20 patients with stage II–III locally advanced gastric cancer who underwent radical interventions: subtotal resection or gastrectomy combined with extended D2 lymphadenectomy. We studied the laboratory data before the operation and after it after 7 days. As a comparison group (control group), 20 people without oncological diseases were used. The average age in the study group was 54 ± 9.1 years, the average age in the control group was 50 ± 6.1 years.

In blood serum, ferritin (in ng/mL), transferrin (in g/L), and iron (in $\mu\text{mol/L}$) were determined using a Cobas Integra 400 plus analyzer (Roshe Diagnostics, Switzerland). The indicators were analyzed using Excel applications.

The clinical parameter of erythrocyte aggregation was studied using the "Georgian method". RBC aggregation index counts as the area of aggregated erythrocytes divided by the full area of the erythrocytes in the volume unit. This new innovative method is famous in the world as direct, numeral, and exact, has the name of the Georgian method. Blood samples were centrifuged and about 0.1 ml blood was diluted 1:200 in own plasma in the Thoma pipettes preliminary rinsed with 5% sodium citrate solution without addition of any other anticoagulants to the blood under study. Following standard mixing the diluted blood was placed into a glass chamber 0.1 mm high. The quantitative index of erythrocyte aggregation, which was assessed with a special program at the Texture Analysis System (TAS-plus, Leitz, Germany), represented itself the relationship of the aggregated and unaggregated red cells .

A rotational viscometer Contraves LS30 (Switzerland) with MS 1/1 standard measurement system and the concurrent measuring system MS 1/1 was used to investigate electrophysical properties of blood simultaneously. Time variation of whole blood conductivity σ and shear stresses under transient flow at rectangular and trapezium-shaped Couette viscometric flow were investigated under an electric field of 2 kHz. after being subjected to shearing for 30

seconds to disperse all aggregates, RBC suspension was stopped or decreased to allow RBCs aggregation. Immediately after beginning and complete stoppage of shearing kinetics of conductivity and torque signals were recorded. If the higher shear rates had no further effect on σ values measured during shearing, the applied shear rate was sufficiently high for complete dispersion of the aggregates. This process was described by the so-called index of electrophysical properties.

The obtained data on the kinetics of the whole blood conductivity in both studied groups of patients with gastric cancer before surgery, after 7 days of surgery, and in blood samples of patients from the control group.

Evaluation of anemia was assessed by the following parameters: total number of erythrocytes (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), average volume index of erythrocytes (MCV), average content of hemoglobin in erythrocytes (MCH), average hemoglobin concentration in erythrocytes (MCHC). We use the analyzer HUMANCOUNT (HUMAN, Germany).

Evaluation of inflammation was assessed by the following parameters: Leukocytes (WBC), ESR, CRP (CRP), fibrinogen (FB). We used the analyzer Coatron M1 (Germany).

Evaluation of hemorheology was assessed by determining the erythrocyte aggregation index (EAI-RBC). Hemorheological parameters were studied using the original certified and registered methods currently recognized by the Council of Clinical Rheology Experts and the Association of Laboratory Medicine .

Scheme 2.

Period of research		Patients with concomitant splenectomy (15)	Patients without concomitant splenectomy(27)
48 hours prior to operation		Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology	Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology
During operation	In central blood	Parameters of Hemorheology	Parameters of Hemorheology
	In the blood vessels leading to the tumor	Parameters of Hemorheology	Parameters of Hemorheology
48 hours after the operation		Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology	Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology
2 weeks after the operation		Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology	Parameters of Anemia, Inflammation, Hemorheology

Results and Discussion

According to our study anemia, inflammation, and hemorheological parameters are significantly higher than those of the control. It is especially important that the rheological examination was performed 48 hours prior to surgery. This suggests that artifacts such as pre-operational stress-enhanced aggregation did not occur. During surgery, regardless of the choice of surgical treatment tactics for inflammation in the systemic blood and blood from the blood vessels leading to the tumor, all parameters of anemia increased with control and were similar to each other in the central circulatory and local circulatory blood vessels. But there was one exception: the hematocrit was higher in a blood vessel near the tumor site. This is not surprising since the cancer site is known to be rich by oxygenation and is often blamed in rapid growth of cancer cells. Hemorheological parameters were much more disturbed locally than in blood samples taken from the central circulation. 48 hours after operation, the anemia, inflammation, hemorheological parameters undergo a small adjustment compared to their previous data. Such situation is revealed regardless by which

surgical algorithm the patients underwent surgery. Correction of the parameters of anemia, inflammation, and hemorheology is clearly seen 2 weeks after surgery in both groups regardless, whether concomitant splenectomy was performed or not. Yet all these parameters are not equal to its matching control group. Paraneoplasticism can be blamed in all of this. However, it is necessary to continue the research and continue the in-depth analysis of the data to evaluate the abovementioned.

The results obtained by us are very important as there are no similar research approaches in the modern biomedical literature. The debate and discussion about what surgical methodological approaches are more justified in terms of treating stomach cancer and avoiding complications in the postoperative period is ongoing. Our research has shown that in the process of strategic evaluation of treatment it is very important not only to study the factors of inflammation and anemia, which are really considered markers of the postoperative period, but a special role is played by the rheological system, and it is very considerable, since on the one hand it is distinguished by stability, but on the other hand it does not have an evolutionarily counterbalanced system. Perhaps the result of this is that hemorheological parameters can be improved only with timely treatment.

We hope that studies will continue in this direction, as anemia, inflammation and rheological factors are a major springboard for blood circulation, the role of which in the mechanism of the development of cancer, in particular stomach cancer, is not yet known. Monitoring this trigger can also optimize the postoperative period by planning the correct management principles.

We examined patients with stomach cancer before surgery and after surgery on the 7th day. The same indicators were studied in the control group.

In patients with gastric cancer before surgery, the content of iron and hemoglobin was reduced, transferrin and ferritin remained within normal limits. On the 7th day after the operation, ferritin increased twice, hemoglobin was close to control values. Transferrin and iron remained reduced on the 7th postoperative day. The erythrocyte aggregability index in

patients with gastric cancer before surgery was increased by one and a half times compared to the control. On the 7th day after the operation, the erythrocyte aggregability index improved and was increased by only 30% compared to the control. The index of electrophysical properties in gastric cancer before surgery was changed compared to control values, on the 7th day after surgery, it was also changed.

A comprehensive analysis of iron metabolism, erythrocyte aggregation, and electrophysical properties of blood in patients with gastric cancer before and after surgery after 7 days showed significant changes in the content of iron and proteins of the iron metabolism system, which may be a response reaction to stress connected with surgery. This may be due to the mechanism of ferritin synthesis, as well as due to the release of intracellular ferritin into the serum, where it has attached iron to itself. According to some authors, this can explain the sharp decrease in iron content. Considering the detoxifying role of ferritin, it can be concluded that the detoxifying ability of the body increases in the postoperative period. The cytotoxic effect of ferritin on many cell types is also known. In patients with gastric cancer Compared with controls, blood aggregation was increased. However, on the 7th day after the operation, aggregation remained increased, but there was a trend of improvement compared with the preoperative period in patients with gastric cancer. This is possibly caused by the removal of the tumor. Apparently, a smaller number of toxic substances, which contribute to the enhancement of the aggregation process, enter the bloodstream. The electrophysical properties of blood in patients with gastric cancer were disturbed before surgery compared to the norm and almost did not improve on the 7th day after surgery. Apparently, gastric cancer, as well as any pathological processes, is accompanied by cell damage and hydration, which leads to a change in the capacity of the cell and intracellular membranes. There is an additional macrostructural polarization in the blood. Macrostructural polarization ensures the movement of positive and negative ions. They move under the action of an external electric field in opposite directions, reach the surface of impenetrable objects, where they accumulate, creating additional dipole moments. The

relaxation times of the macrostructural polarization are not very long (10^{-3} – 10^{-8} sec), therefore, at the corresponding low frequencies, a significant reactive (capacitive) resistance is manifested in biological media. It was assumed that erythrocytes, their total volume and total area play an important role in the formation of the physicoelectric properties of blood. but we saw that with the improvement of aggregability on the 7th day after the operation, the electrophysical properties of the blood did not approach the control values.

The degree of activity of inflammatory processes correlates with the content of leukocytes and protein molecules with characteristic electrical conductivity. Apparently, it is leukocytes that form changes in the conductive and dielectric properties of blood.

This work describes for the first time a comprehensive study of the electrophysical properties of blood along with monitoring of iron metabolism and blood rheology (by the example of erythrocyte aggregation) before surgery and on the 7th day after surgery.

This approach, along with a thorough study of these routine analyzes in gastric cancer, is very important. It turned out that the seven-day postoperative interval was insufficient to normalize the studied parameters.

Is the slight improvement that we observed on the 7th day after the operation the beginning of the regulation of the amount of iron, erythrocyte aggregation, and electrophysical properties, or is it just a temporary improvement?

It is necessary to monitor the proposed parameters on the 14th, days after the operation. The analysis of such data will make it possible to personalize the therapy of patients with stomach cancer, which is very important for each patient, their loved ones and public health in general.

Continuation of research in this direction is very promising in medicine for assessing the structure, condition, and viability of tissues, as well as determining the intensity of the pathophysiological processes occurring in them.

