

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 22787

(13) С1

(46) 2019.12.30

(51) МПК

G 09B 23/28 (2006.01)

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА

(21) Номер заявки: а 20170200

(22) 2017.06.05

(43) 2019.02.28

(71) Заявители: Шило Руслан Сергеевич;
Батвинков Николай Иванович; Ва-
щенко Виталий Вадимович (ВУ)

(72) Авторы: Шило Руслан Сергеевич;
Батвинков Николай Иванович; Ва-
щенко Виталий Вадимович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Шило Руслан
Сергеевич; Батвинков Николай Ива-
нович; Ващенко Виталий Вадимо-
вич (ВУ)

(56) БОРИСЕНКО В.Б. и др. ВІСНИК
ВДНЗУ "Українська медична стомато-
логічна академія". - 2013. - Т. 13. -
Вип. 1. - С. 41-43.

ШИЛО Р.С. и др. Актуальные пробле-
мы медицины: материалы ежегодной
итоговой научно-практической конфе-
ренции. - Гродно, 2015. - Ч. 2. - С. 313-
315.

АХАЛАДЗЕ Г.Г. Гнойный холангит:
клинические формы, определение тяже-
сти течения, дифференциальное лече-
ние (Клиническое и эксперименталь-
ное исследование): Автореф. дис. - М.,
1994. - С. 9-11.

RU 2232430 С1, 2004.

UA 73774 U, 2012.

(57)

Способ моделирования острого гнойного холангита у экспериментального животного, заключающийся в том, что в общий желчный проток устанавливают дренаж, фиксируют его узловым швом в супрадуоденальном отделе общего желчного протока, в дренаж вводят микробную взвесь *E. coli*, дополнительно фиксируют его узловым швом к серозно-мышечному слою двенадцатиперстной кишки, дистальный конец дренажа пережимают наложением лигатуры и оставляют в брюшной полости.

Изобретение относится к области экспериментальной медицины, а именно к экспериментальной хирургии.

Для воспроизведения модели острого холангита в эксперименте предложено много различных способов, имеющих как свои преимущества, так и свои недостатки. Некоторые из них не позволяют вводить внутрь желчного протока лекарственные вещества, световоды для изучения лазерной и фотодинамической терапии холангита, а также восстанавливать нормальный отток желчи в кишечник, что не отвечает условиям клинического течения заболевания, встречающегося в большинстве случаев в клинике.

Для воспроизведения гнойного обтурационного холангита, согласно общепринятому клиническому представлению, необходимо добиться в эксперименте сочетания комплекса следующих признаков - постоянного нарушения пассажа желчи по желчеотводящим путям (механической желтухи) и наличия инфекции в общем желчном протоке.

Известен способ моделирования острого гнойного холангита у экспериментальных животных [1]. Под ингаляционным масочным эфирным наркозом крыса фиксируется в станке за четыре конечности. Производится лапаротомия и обнажается участок общего желчного протока, который берется на две держалки. Инъекционным путем в проксимальном направлении в общий желчный проток вводится микробная взвесь штамма № 195 гемолитической *E. coli* в концентрации 1×10^5 КОЕ в 1 мл физиологического раствора в дозе 0,2 мл/кг массы. Сразу после введения производится перевязка протока на игле выше места пункции.

Недостатками данного способа являются отсутствие возможности в эксперименте восстановления пассажа желчи; отсутствие возможности введения в просвет холедоха лекарственных веществ и световодов лазерных аппаратов для изучения эффективности их воздействия.

Известен способ моделирования гнойного обтурационного холангита, включающий сужение общего желчного протока на 2/3 просвета путем наложения манжетки, опорожнение желчного пузыря с одномоментным введением в просвет общего желчного протока выше места наложения манжетки микробной взвеси *E. coli* (штамм 303 в разведении $0,95 \times 10^5$ КОЕ/мл на стерильном растворе 0,9 % натрия хлорида, в объеме 0,5 мл). Указанное сужение просвета общего желчного протока поддерживают на всем протяжении эксперимента в течение 10-12 дней [2].

Недостатками данного способа являются: отсутствие возможности введения в просвет холедоха лекарственных веществ и фотосенсибилизаторов для изучения их влияния на течение патологического процесса; невозможность вводить эндохоледохеально световоды для изучения эффективности лазерного облучения и фотодинамической терапии гнойного холангита; модель не позволяет восстановить нормальный пассаж желчи в кишечник в ходе эксперимента, что является необходимым условием для изучения острого холангита после проведенного оперативного вмешательства (внутреннее дренирование).

Наиболее близким к предлагаемому является способ, включающий в себя выполнение верхнесрединной лапаротомии, проведение под дистальной частью общего желчного протока (непосредственно у места его впадения в тонкую кишку) капроновой лигатуры. Далее, отступив на 0,5 см проксимальнее и дистальнее зоны большого дуоденального соска, на тонкой кишке (у человека соответствует двенадцатиперстной кишке) затягивание двух лигатур, с образованием кишечного резервуара в зоне папиллы, в который инсулиновым шприцом медленно нагнетали 0,2-0,3 мл микробной взвеси *E. coli* в концентрации 1×10^8 КОЕ в 1 мл физиологического раствора, визуальную контролируя возникновение постепенного расширения холедоха (\approx до 1,5 мм), микробной взвесью, поступающей в него через папиллу из тонкокишечного резервуара. После чего производили затягивание лигатуры, наложенной ранее на общий желчный проток [3].

Недостатком данного способа является его травматичность: перевязка тонкой кишки делает невозможным пассаж пищи по кишке в ходе эксперимента, а в случае сильного затягивания лигатуры при ее прорезывании создает условия для развития перитонита. Данная модель холангита не предусматривает также введения в просвет холедоха лекарственных веществ, фотосенсибилизаторов и лазерных световодов.

Задача изобретения - разработать модель экспериментального острого холангита, соответствующую патоморфологическим и патофизиологическим процессам его развития, отличающуюся малой травматичностью и позволяющую вводить в просвет желчного протока лекарственные вещества и световоды от лазерных аппаратов.

Поставленная задача решается тем, что устанавливают в общий желчный проток экспериментального животного дренаж, фиксируют его узловым швом в супрадуоденальном отделе общего желчного протока, в дренаж вводят микробную взвесь *E. coli*, дополнительно фиксируют его узловым швом к серозно-мышечному слою двенадцатиперстной кишки, дистальный конец дренажа пережимают наложением лигатуры и оставляют в брюшной полости.

Способ осуществляют следующим образом. Экспериментальному кролику под внутримышечным наркозом (использовался раствор калипсола в дозе 8-10 мл на период всего оперативного вмешательства) выполняют верхнесрединную лапаротомию, холедохотомию в супрадуоденальной части общего желчного протока, через которую в просвет холедоха проводят дренаж. Далее накладывают узловый шов на общий желчный проток возле двенадцатиперстной кишки для исключения возможности подтекания желчи в двенадцатиперстную кишку мимо дренажа. В дренаж вводят микробную взвесь *E. coli* в разведении 1×10^5 КОЕ/мл на стерильном растворе 0,9 %-ного натрия хлорида в объеме 1 мл (0,2 мл/кг массы). Для профилактики выпадения катетера с протока и его повреждения животным в послеоперационном периоде дренаж дополнительно фиксируют узловым швом к серозно-мышечному слою двенадцатиперстной кишки. Проксимальный конец катетера полностью пережимают наложением лигатуры для блокирования оттока желчи и оставляют в брюшной полости, уложив вдоль правого бокового кармана.

Минимальный внутренний диаметр дренажа должен быть не менее 0,75 мм. Это позволяет свободно проводить в него лазерные световоды отечественной фирмы "ЛЮЗАР" для изучения лазерной и фотодинамической терапии острого холангита.

Выбор возбудителя и его концентрации был обусловлен данными литературы, по которым *E. coli* при гнойном холангите высевается в 50-60 % случаев [4, 5].

Предложенная нами модель гнойного холангита отработана на шести беспородных кроликах (самки) средней массой тела 4,5 кг. Она является малотравматичной для экспериментального животного, т.к. в ее ходе не повреждается и не вскрывается просвет ЖКТ, а сама операция проходит быстро (до 20 мин), что минимизирует операционную травму. Снятие механического блока для желчи дает возможность моделировать при последующей операции наружное дренирование протоков после развития холангита и, соответственно, изучать острый холангит на разных этапах его лечения, препятствовать развитию острой печеночной недостаточности. Существует также возможность введения в просвет холедоха лекарственных веществ и световодов для лазерного его облучения и проведения фотодинамической терапии, а также забора желчи через катетер для исследования.

Оценка эффективности созданной модели проводилась по клиническим и лабораторным данным: определение бактериохоллии осуществлялось путем посева желчи; показатели холестаза определялись при биохимическом исследовании крови; оценка изменений желчевыводящей системы и собственно стенки общего желчного протока производилась при интраоперационном макроскопическом и гистологическом исследованиях. К клиническим признакам относились: активность животного, наличие аппетита, желтушность склер.

У всех животных через 3-4 дня появлялись признаки общей интоксикации: кролики становились беспокойными, клинически отмечались тахикардия, отказ от воды и пищи; склеры окрашивались желтым цветом.

В нашем эксперименте на 5-е сутки погибло 2 кролика, на 7-е сутки - 3, а на 9-е сутки летальность достигла 100 %. При макроскопическом исследовании во время вскрытия животных во всех образцах выявлена дилатация общего желчного протока до 0,3 см, напряжение желчного пузыря, увеличение печени и изменение ее окраски (серая, бледная). После снятия лигатуры с дренажа желчь поступала под давлением, темно-зеленой окраски, мутная, с примесью гноя. Стенка холедоха во всех случаях гипертрофировалась, сероза была гиперемирована, сосуды инъецированы. У всех животных, при посеве инфицированной желчи на среды, отмечался рост обсемененности *E. coli* от 1×10^6 КОЕ/мл на 5-е сутки эксперимента до 1×10^7 КОЕ/мл на 9-е сутки. Уровень общего билирубина у всех животных во много раз превышал нормы: от 60 до 140 ммоль/л. Нарушение функции печени подтверждали путем определения аланинаминотрансферазы и аспарагинаминотрансферазы, их уровень колебался от 30 до 165 и от 45 до 130 соответственно.

При гистологическом исследовании ткани печени у кроликов отмечалась выраженная очаговая лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов, их отек; выраженный холе-

стаз преимущественно в междольковых желчных протоках, в меньшей степени выраженный во внутريدольковых протоках. В просвете холедоха отмечались колонии микроорганизмов, гной; слизистая его была десквамирована. В стенке общего желчного протока был отек и резко выраженная лейкоцитарная инфильтрация, местами распространяющаяся на всю толщину стенки.

Тем самым мы подтверждали развитие у кроликов острого гнойного холангита.

Сочетание управляемого нарушения оттока желчи в кишечник с введением культуры микроорганизмов в его просвет представляет единый комплекс воздействия на желчевыводящую систему, где создание механической желтухи и бактериохолии приводят к возникновению морфологических и патофизиологических нарушений, наиболее адекватно отражающих сущность обтурационного гнойного холангита до и после оперативного лечения в клинической практике.

Преимуществами предлагаемого способа моделирования острого гнойного холангита, по сравнению с прототипом, являются его малотравматичность, быстрота выполнения, отсутствие выходящих на кожу дренажей (что убирает риск их повреждения животным в послеоперационном периоде). Присутствует также возможность изучения эффективности лазерного и фотодинамического лечения данной патологии, а также восстановления оттока желчи с печени в необходимые сроки эксперимента.

Источники информации:

1. Ярош А.Л., Конопля Н.А., Иванов С.В. Разработка способа моделирования острого гнойного холангита у экспериментальных животных // Успехи современного естествознания. - № 12. - 2005. - С. 62.

2. Патент RU 2434307 C1, МПК (2006.01) G 09B 23/28, 2011.

3. Борисенко В.Б., Даценко Б.М., Тамм Т.И. и др. Транспапиллярное моделирование острого гнойного холангита и билиарного сепсиса // Актуальные проблемы современной медицины. - Полтава. - Том 13. - Вып. 1(41). - С. 41-43.

4. Саморуков Ю.Н. Современные принципы комплексной терапии острого холангита неопухолевого генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. - С. 66-69.

5. Черкасов В.А., Зубарева Н.А. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы // Вестник хирургии. - 2003. - Т. 162. - № 2. - С. 112.