

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 21306



(13) C1

(46) 2017.08.30

(51) МПК

G 09B 23/28 (2006.01)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54)

**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО ГНОЙНОГО
ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛАНГИТА**

(21) Номер заявки: а 20150128

(22) 2015.03.09

(43) 2016.10.30

(71) Заявители: Шило Руслан Сергеевич;
Батвинков Николай Иванович (BY)

(72) Авторы: Шило Руслан Сергеевич;
Батвинков Николай Иванович (BY)

(73) Патентообладатели: Шило Руслан Сергеевич; Батвинков Николай Иванович (BY)

(56) RU 2434307 C1, 2011.
RU 2232430 C1, 2004.
UA 64502 U, 2011.
UA 73774 U, 2012.
UA 73778 U, 2012.

(57)

Способ моделирования острого гнойного обтурационного холангита, включающий введение в просвет общего желчного протока экспериментального животного микробной звезды *E. Coli*, отличающийся тем, что через гастротомическое отверстие вводят катетер Фогарти диаметром 0,75 мм с обрезанным в его дистальной части баллоном, проводят катетер через двенадцатиперстную кишку в общий желчный проток, извлекают из него металлический проводник, вводят через катетер микробную звезду *E. Coli* и вставляют металлический проводник обратно, после чего в просвете двенадцатиперстной кишки в катетере формируют боковое отверстие диаметром 1-2 мм и фиксируют катетер к коже.

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. Однако ни одна из моделей не позволяет использовать ее для изучения эффективности внутрипротокового введения лекарственных веществ, 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 общепринятым 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 звезды штамма

BY 21306 С1 2017.08.30

№ 195 гемолитической E.coli в концентрации $1,10 \cdot 10^5$ КОЕ в 1 мл физиологического раствора в дозе 0,2 мл/кг массы. Сразу после введения производится перевязка протока на игле выше места пункции.

Недостатком данного способа является 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 острого гнойного холангита и холестаза путем наложения на холедох надувной манжетки, которую раздувают ежедневно через воздуховод на коже на 2-3 ч в течение 1 месяца. Операцию заканчивают холецистэктомией. Согласно авторам уже через неделю у части животных путем восходящего инфицирования появляются признаки холангита. Если этого не происходит, то необходимо ввести в желчные пути 500000000 микробных тел супочкой культуры E.Coli [2].

Недостатками данной модели являются отсутствие постоянного сужения общего желчного протока, что, соответственно, не приводит к необходимой дилатации, гипертрофии стенок протоков и не создаются условия для развития бактериальной флоры; необходимость повторных операций с целью отсроченного инфицирования общего желчного протока большим количеством микробных тел; наличие условий для постоянной элиминации инфекционного агента в кишечник; невозможность изучения эффективности лазерной и фотодинамической терапии острого холангита.

Наиболее близким к предлагаемому способу является 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 $0,95 \cdot 10^5$ КОЕ/мл на стерильном растворе 0,9 %-ного натрия хлорида, в объеме 0,5 мл). Указанное сужение просвета общего желчного протока поддерживают на всем протяжении эксперимента в течение 10-12 дней [3].

Недостатками данного способа являются: отсутствие возможности введения в просвет холедоха лекарственных веществ и фотосенсибилизаторов для изучения их влияния на течение патологического процесса; невозможность вводить эндохоледохально 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).

Задача изобретения - разработать модель, соответствующую патоморфологическим и патофизиологическим процессам развития гнойного обтурационного холангита, встречающимся в клинической практике, и позволяющую вводить в просвет желчного протока лекарственные вещества и световоды от лазерных аппаратов.

Поставленная задача решается введением в просвет общего желчного протока экспериментального животного микробной взвеси E.Coli, при этом отличительным моментом является то, что через гастротомическое отверстие вводят катетер Фогарти диаметром 0,75 мм с обрезанным в его дистальной части баллоном, проводят катетер через двенадцатиперстную кишку в общий желчный проток, извлекают из него металлический проводник, вводят через катетер микробную взвесь E.Coli и вставляют металлический проводник обратно, после чего в просвете двенадцатиперстной кишки в катетере формируют боковое отверстие диаметром 1-2 мм и фиксируют катетер к коже.

Способ осуществляют следующим образом.

Кроликам под внутримышечным наркозом (использовался раствор калипсола в дозе 10-12 мл на период всего оперативного вмешательства) выполняют верхнесрединную лапаротомию, продольную дуоденотомию в проекции большого дуоденального сосочка (БДС) и гастротомию в антральном отделе желудка. Затем через гастротомическое отверстие

проводят катетер Фогарти диаметром 0,75 мм с обрезанным баллоном в его дистальной части через двенадцатиперстную кишку в общий желчный проток. В желудок катетер Фогарти погружают по Штамму [4] тремя кисетными швами. Накладывают узловой шов в области фатерова соска для исключения возможности подтекания желчи в 12-перстную кишку мимо катетера. Дуоденотомическое отверстие ушивают поперечно двухрядным швом. В катетер, из которого извлечен металлический проводник, 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) и вставляют проводник обратно. Далее в просвете двенадцатиперстной кишки в катетере формируют боковое отверстие. Через него в случае необходимости (при извлечении металлического проводника из катетера Фогарти proxимальнее бокового отверстия) желчь может попадать в желудочно-кишечный тракт и, соответственно, может восстановливаться нормальный отток желчи. Проксимальный конец катетера помещают в туннель между кожей и мышцами для профилактики его повреждения животным в послеоперационном периоде.

При наличии в катетере металлического проводника достигается механический блок для желчи, а подтягивая частично проводник внутри катетера, освобождая боковое отверстие, обеспечивается отток желчи в просвет двенадцатиперстной кишки. Причем диаметр отверстия должен соответствовать диаметру холедоха (1-2 мм), тем самым моделируется естественная скорость движения желчи у животного.

В нашем эксперименте мы пользовались красным катетером Фогарти ($d = 0,75$), т.к. у него минимальный внутренний диаметр, куда при извлечении проводника входит световод от лазерного аппарата "Айболит" для проведения лазерной и фотодинамической терапии гнойного холангита.

Выбор возбудителя и его концентрации был обусловлен данными литературы, по которым E.coli при гнойном холангите высевается в 50-60 % случаев [5,6].

Предложенная нами модель гнойного холангита отработана на пяти беспородных крыльях (самки) средней массой тела 4,5 кг. Она предусматривает управление пассажем желчи, что дает возможность моделировать внутреннее 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. В данной модели сохраняется анатомическая целостность желчевыводящей системы, а также существует возможность производить забор желчи через катетер в необходимые сроки для исследования.

Оценка эффективности созданной модели проводилась по клиническим и лабораторным данным: определение бактериохолии 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 исследовании. К клиническим признакам относились: активность животного, наличие аппетита, температура, желтушность склер.

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

В нашем эксперименте на 5-е сутки погибло 20 % животных, на 7-е сутки - 60 %, а на 9-е сутки летальность достигла 100 %. При макроскопическом исследовании во время вскрытия животных во всех образцах выявлена дилатация общего желчного протока до 0,4 см, напряжение желчного пузыря, увеличение печени и изменение ее окраски (серая, бледная). После выполнения продольной холедохотомии 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 $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл на 5-е сутки эксперимента до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл на 9-е сутки. Уровень общего билирубина у всех животных во много раз превышал нормы: от 50 до 130 ммоль/л. Нарушение функции печени подтверждали путем определения Аланинаминотрансферазы и Аспарагинаминотрансферазы, их уровень колебался от 25 до 180 и от 30 до 150 соответственно. Тем самым мы подтверждали развитие у кроликов гнойного холангита.

Сочетание регулируемого 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.

Преимуществом предлагаемого способа моделирования острого гнойного холангита, по сравнению с прототипом, является возможность изучения эффективности лазерного и фотодинамического лечения данной патологии, а также возможность восстанавливать отток желчи в двенадцатиперстную кишку 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. Шалимов С.А. Руководство по экспериментальной хирургии. - М.: Медицина, 1989. - С. 272.
3. Патент RU 2434307 С1, МПК G09B 23/28, 2011.
4. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В.В. Кованова. - 2-ое изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1985. - С. 308.
5. Саморуков Ю.Н. Автореферат к кандидатской диссертации на тему: Современные принципы комплексной терапии острого холангита неопухолевого генеза. - М., 2005.
6. Черкасов В.А., Зубарева Н.А. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы // Вестник хирургии. - 2003. - Т. 162. - № 2. - С. 109-113.