

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к моделированию гнойно-некротического панкреатита.

Основными причинами развития острого панкреатита считают холелитиаз и алкоголизм, а в патогенезе выделяют гипертензионно-протоковый и первично-ацинозный механизм развития заболевания, ведущие к активации ферментов и "самоперевариванию" поджелудочной железы.

Известны способы моделирования острого панкреатита путем введения различных экзогенных веществ в панкреатический проток, в ткань поджелудочной железы и ее сосудистую систему, а также значительное число хирургических способов, путем перевязки протоковой системы поджелудочной железы, создания дуоденостаза и дуоденопанкреатического рефлюкса (Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич А.П. Руководство по экспериментальной хирургии. - М.: Медицина, 1989. - С.190 - 199) и мн. др.

Недостатком предлагаемых способов является их отдаленность от естественных условий развития гнойно-некротического процесса в поджелудочной железе, так как они приводят только к воспроизведению симптома или синдрома и далеки от клинического патогенеза заболевания.

Известен способ создания модели острого панкреатита (Авт. св. СССР №2008721), заключающийся в стимуляции секреции поджелудочной железы путем пережатия панкреатического протока.

Недостатком данного способа является то, что создаваемая при этом модель заболевания неадекватна с патофизиологической точки зрения, так как ведет к воспроизведению синдрома повреждения поджелудочной железы, а не болезни, как ее понимают в клинике.

Кроме того, существенным недостатком, предлагаемого способа моделирования является воздействие на организм животного (пережатие протока поджелудочной железы) приемами, которые в естественных условиях встречаются редко (вклинение конкрементов в БДС), а само пережатие служит дополнительной травмой поджелудочной железы, что также не приближает указанную модель к естественным условиям развития заболевания.

Третьим существенным недостатком указанной модели заболевания является то, что она не позволяет разрабатывать профилактические меры, касающиеся лечения гнойно-некротических форм заболевания.

Известен "Способ моделирования острого стафилококкового панкреатита" (Авт. св. СССР №1474723), заключающийся во введении в головку поджелудочной железы стафилококкового токсина.

Недостатком предлагаемой модели является то, что в результате воспроизведения заболевания развивается не гнойно-некротический панкреатит, а "интенсивный отек головки и части тела поджелудочной железы", т.е. развивается острый отечный панкреатит.

Кроме того, существенным недостатком предлагаемой модели является то, что данный способ не приближает к клиническому патогенезу гнойно-некротического панкреатита, так как в этой

модели исключаются такие важные патофизиологические моменты, как гиперсекреция поджелудочной железы и нарушение иммунологической реактивности организма животного, т.е. имеет место неадекватность модели с точки зрения патогенеза заболевания.

Ближайшим прототипом является "Способ создания модели гнойного парапанкреатита" (Авт. св. СССР №1642500), заключающийся во введении в участок поджелудочной железы смеси - аутожелчи с кишечной палочкой, после его предварительного помещения в созданный карман париетальной брюшины, дном которого является паранефральная клетчатка. Предлагаемый способ позволяет моделировать гнойно-некротический панкреатит, однако, имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, помещение части поджелудочной железы в предварительно созданный хирургическим путем карман отдаляет модель от клинического патогенеза заболевания, так как является дополнительной травмой для самой железы.

Во-вторых, введение культуры микроорганизмов в забрюшинную клетчатку само по себе может вызывать гнойно-некротический процесс без помещения туда поджелудочной железы. Данный механизм далек от естественных условий, так как ведет к моделированию гнойного осложнения заболевания.

В-третьих, данный способ моделирования не учитывает принципиально новых представлений о функционировании биологических систем и их взаимоотношений с "агрессогенными" факторами, а также не учитывает такого важного механизма развития гнойно-некротических осложнений, как нарушение иммунологической резистентности организма.

В-четвертых, данная модель не учитывает роли гиперсекреции и протоковой гипертензии в поджелудочной железе в возникновении острого панкреатита и его гнойно-некротических осложнений.

В основу изобретения поставлена задача создания такой модели гнойно-некротического панкреатита, в которой бы учитывались основные причины возникновения и развития этого заболевания в естественных условиях, такие как:

нарушение иммунологической толерантности организма;

дуоденальная гипертензия и дуоденопанкреатический рефлюкс;

гиперсекреция поджелудочной железы; контаминация некрозов поджелудочной железы микроорганизмами из просвета желудочно-кишечного тракта.

Для этого была усовершенствована модель гнойно-некротического панкреатита, осуществляемая путем создания дуоденостаза с последующим введением экзогенных веществ, в которой, согласно предполагаемому изобретению, после предварительного воспроизведения дуоденостаза, начиная с 7 - х суток, осуществляют вибрацию с режимом 40 - 60Гц длительностью 5мин через день в течение 25 - 30 суток, с последующим введением в просвет двенадцатиперстной кишки суточной культуры кишечной палочки, а через сутки - стимулируют внешнесекреторную функцию поджелудочной железы секретинном в дозе 2мг/кг массы животного (трехкратно с интервалом 30 минут).

Осуществление вибрации у животных с режимом 40 - 60Гц через день по 5мин в течение 25 - 30 суток на промышленном вибростенде позволяет вызвать в организме животного нарушение иммунологической резистентности, что оценивалось по динамике иммунологических показателей (через 25 - 30 суток), и, соответственно, создавало предпосылки к возникновению одного из важных механизмов развития гнойно-некротического панкреатита. Такой режим вибрации не создавал экстремального состояния (в данном случае острых поражений ЖКТ).

Последующее введение в просвет двенадцатиперстной кишки суточной культуры кишечной палочки (500млн - 1млрд микробных тел в 1мл) приводит к контаминации поджелудочной железы данными микроорганизмами за счет естественного распространения их ретроградно, чему способствуют предварительно моделированный дуоденостаз (за счет уменьшения дуоденоюнального угла менее 90°) и иммунодепрессивное состояние организма животного, которые в совокупности усиливают патологический эффект микробного фактора, что максимально приближает данное патологическое состояние к естественному течению болезни.

Стимуляция секреции поджелудочной железы через сутки позволяет усилить два предыдущих признака заболевания, тем самым вызвать гиперсекрецию ферментов в органе-мишени - поджелудочной железе, что ведет к процессу самопереваривания паренхимы железы, и, соответственно, к возникновению гнойно-некротических очагов, как правило, сопутствующих естественному течению заболевания.

Причинно-следственная связь между совокупностью признаков прослеживается из следующих примеров.

С целью разработки применения данного способа проведены экспериментальные исследования на 16 беспородных собаках массой от 9 до 16кг. Животные были разделены на 4 группы:

I группа - моделирования дуоденостазе + стимуляция внешней секреции поджелудочной железы.

II группа - дуоденостаз + вибрация + введение микроорганизмов в просвет двенадцатиперстной кишки.

III группа - дуоденостаз + вибрация + стимуляция секреции поджелудочной железы.

IV группа - дуоденостаз + вибрация + введение микроорганизмов + стимуляция секреции.

Изолированный дуоденостаз ведет к развитию типичного хронического панкреатита.

Результаты проведенных экспериментальных исследований представлены в таблице.

Полученные данные позволили прийти к выводу, что для создания гнойно-некротического процесса в поджелудочной железе оптимальным является совокупность используемых признаков, так как исключение хотя бы одного из них, как следует из приведенных данных, не ведет к развитию гнойно-некротического панкреатита, что дает основание считать применяемое сочетание признаков достаточным и необходимым, а данное

решение поставленной задачи - создание модели гнойно-некротического панкреатита - максимально приближенной к естественному возникновению и течению заболевания.

Пример. Беспородной собаке по кличке "Макс" массой 10,5кг под общим обезболиванием с соблюдением всех правил асептики и антисептики произвели лапаротомию. Выделен дуоденоюнальный переход и изменен его угол (менее 90°) путем наложения нескольких узловых швов. Рану брюшной стенки ушили наглухо. Йод на шов. На 4 - 5 сутки собака чувствует себя удовлетворительно, активно принимает пищу. Начиная с 7 суток осуществляли вибрацию животного на промышленном вибростенде с частотой 50Гц в течение 5мин. через день на протяжении 25 суток.

Произведен забор крови из бедренной вены для иммунологического исследования - выявлено снижение общих и Т-активных лимфоцитов (соответственно на 25% и 30% по сравнению с исходными данными), снижение на 18% РБТЛ и на 15% лимфоцитотоксичности.

Т-хелперы в пределах нормы, Т-супрессоры на 20% превышают исходные данные.

Выявлено повышение циркулирующих иммунных комплексов на 50% по сравнению с исходными данными.

После окончания вибрации в просвет двенадцатиперстной кишки введена суточная культура кишечной палочки, содержащая 1млрд микробных тел в 1мл.

На следующий день осуществлено введение секрета 2мг/кг массы животного трехкратно (по 21мг с интервалом 30мин). Через 3 суток состояние животного ухудшилось, глаза закрыты, падает живот при дыхании. Произведена лапаротомия под общим обезболиванием и предварительной премедикации путем иссечения старого послеоперационного рубца. В брюшной полости до 50мл мутного геморрагического выпота. Поджелудочная железа увеличена в размерах с очагами некроза и участками ткани. Диагностирован гнойно-некротический панкреатит.

Диагноз подтвержден данными морфологических и бактериологических исследований ткани поджелудочной железы.

Через 6 часов после операции животное умерло.

Результаты моделирования

Группа	Количество животных	Результат
		от общего числа
I группа	4	—
II группа	4	—
III группа	4	4
IV группа	4	—