



М. Д. Желіба, А. В. Верба,
М. І. Бурковський,
І. П. Марцинковський,
Р. М. Чернопищук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

Військово-медичний клінічний
центр Центрального регіону,
м. Вінниця

© Колектив авторів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РЕГІОНАРНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЖОВЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ

Резюме. На розробленій моделі гострого запалення, суть якої полягає у створенні тимчасової оклюзії термінального відділу загальної жовчної протоки, механічного ушкодження слизової жовчного міхура і уведення в його порожнину фільтрату 25% калового завису, обґрунтовується доцільність внутрішньоартеріального уведення лікарських засобів, вміщених у автологічні еритроцитарні тіні-носії в комплексному лікуванні гострих запальних процесів жовчовивідної системи.

Ключові слова: жовчовивідна система, гостре запалення, антибіотикотерапія, направлений транспорт.

Вступ

Одним із важливих елементів комплексного лікування гострих гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини є раціональна антибіотикотерапія. Її лікувальна і профілактична ефективність значною мірою залежить від методів уведення. У широкій практиці найбільшого розповсюдження набули легкодоступні внутрішньом'язовий та довенний. Але при цих способах уведення ефективність антибіотикотерапії має відносно низький «коефіцієнт корисної дії», що пов'язано із зв'язуванням антибіотика з білками крові, рівномірним розподілом дози в організмі, він потрапляє як в органи-мішені, де повинен здійснити терапевтичний ефект, так і в інші органи, де його дія може носити негативний характер. На початку ХХ століття німецький вчений Пауль Ерліх висунув ідею селективного впливу фармакологічних засобів на певні клітини.

Направлений транспорт лікарських засобів у зону патологічного процесу дозволяє, на рівні зі створенням в ньому високої концентрації введеного препарату, максимально знизити небажані реакції організму на медикаментозний вплив, знизити терапевтичну дозу і кратність уведення. Одним зі шляхів для реалізації ідеї направлено-го транспорту ліків є використання еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів (фармакоцитів) для доставки лікарських засобів. У ролі об'єкта для направлено-го транспорту можуть виступати антибактеріальні, хіміотерапевтичні, контрастні препарати тощо [1, 2, 3, 4].

Мета роботи — експериментально обґрунтувати доцільність регіонарної антибіотикотерапії із застосуванням автологічних еритроцитарних тіней-носіїв у комплексному лікуванні запальних процесів жовчовивідної системи.

Матеріали та методи

Для обґрунтування доцільності внутрішньоартеріального уведення лікарських речовин, вклю-

чених в автологічні еритроцитарні тіні-носії, зокрема антибіотиків, при гнійно-запальних ураженнях жовчовивідних шляхів було виконане експериментальне дослідження на 12 непородних собаках масою тіла 8—15 кг. Усі дослідження на тваринах були виконані з дотриманням положень біомедичної етики щодо правил проведення наукових досліджень на тваринах (дозвіл комітету з білетики Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова від 24.02.2010 р., протокол №4) та «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України.

На першому етапі досліджень нами була розроблена модель гострого деструктивного холециститу і гнійного холангіту шляхом створення тимчасової оклюзії термінального відділу загальної жовчної протоки, механічної травматизації слизової оболонки жовчного міхура і уведення в його порожнину фільтрату 25% калового завису [5]. Для створення моделі були задіяні дві тварини. Дана модель дозволила отримати клінічно виражений гнійно-запальний процес у жовчовивідних шляхах, який розвинувся через 48 годин і для підтвердження якого нами виконане гістологічне дослідження біоптатів жовчного міхура, загальної жовчної протоки, тканини гепатодуоденальної зв'язки, печінки, підшлункової залози, селезінки, нирок.

Наступний етап наших досліджень проводився на 10 собаках, у яких створювали модель гострого запалення жовчовивідних шляхів. Тварини були поділені на дві групи: дослідну і контрольну. Через 48 годин у 5 собак основної групи забирали по 10 мл венозної крові і готували автологічні еритроцитарні тіні за методом М.І. Бурковського і М.Д. Желіби [6]. Отримані тіні трьох собак насичували в 20 мл 1% розчину метиленового синього, інших двох — в 20 мл 35% розчину тріомб-расту. Насичення тіней препаратами вивчали за допомогою фазовоконтрастної мікроскопії. Потім



тваринам обох груп після премедикації і введення в комбінований тіопентал-кетаміновий наркоз виконували релaparотомію. Під час ревізії органів черевної порожнини переконувались у наявності вираженого запалення у жовчовивідних шляхах, виділяли і перев'язували *a. gastroduodenalis* і *a. gastrica dextra* для виключення скидання речовин в ці артерії під час уведення в загальну печінкову артерію. Двом собакам дослідної групи в загальну печінкову артерію струминно вводили 20 мл 35 % тріомбразу, що містили в собі насичені тіні-носії, а двом тваринам контрольної групи вводили цей же розчин, але без еритроцитарних тіней-носіїв. Відразу ж після уведення контрасту, через 5 і 15 хвилин цим собакам виконували оглядову рентгенографію органів черевної порожнини апаратом «Арман».

Наступним трьом тваринам дослідної групи в загальну печінкову артерію вводили 20 мл 1 % розчину метиленового синього в еритроцитарних тінях, а трьом тваринам контрольної групи — 20 мл цього ж барвника без еритроцитарних тіней і спостерігали за часом появи забарвлення тканин стінки жовчного міхура, загальної жовчної протоки, гепатопанкреатодуоденальної зв'язки. Візуальну оцінку інтенсивності забарвлення тканин проводили за такою шкалою: I ступінь — забарвлення лише у видимих судинах, II ступінь — слабке дифузне забарвлення тканин цих же анатомічних ділянок, III ступінь — виражене забарвлення усіх тканин жовчного міхура і печінково-дванадцятипалої зв'язки. Паралельно проводився забір тканин стінки жовчного міхура, загальної жовчної протоки, печінково-дванадцятипалої зв'язки відразу після уведення барвника, через 5 і 15 хвилин, і визначали кількість метиленового синього фотокалориметричним методом із застосуванням калібрувального графіка перерахунку на грам тканин.

Результати дослідження та обговорення

Вивчення оглядових рентгенограм, виконаних відразу, через 5 і 15 хвилин після уведення рентгеноконтрастної речовини, вміщеної в еритро-

цитарні тіні-носії показало, що має місце тривале накопичення високої концентрації контрасту в ділянці уражених запальним процесом тканин. На рентгенограмах контрольних собак локальне накопичення контрастної речовини в гепатопанкреатодуоденальній зоні не визначається.

Динаміка забарвлення запаленої стінки жовчного міхура і тканин гепатодуоденальної зв'язки та його інтенсивності показали, що при уведенні розчину метиленового синього в автологічних еритроцитарних тінях у загальну печінкову артерію у тварин основної групи відразу ж після уведення відзначався II ступінь забарвлення, через 5 хвилин інтенсивність забарвлення мала такий же ступінь, а через 15 хвилин відзначався III ступінь забарвлення, який спостерігався ще протягом наступних 10 хвилин. Потім його інтенсивність поступово зменшувалась, і воно зникло через 40 хвилин після уведення.

Отриманий результат експериментального дослідження свідчить, що внутрішньоартеріальне регіонарне уведення лікарських засобів в автологічних еритроцитарних тінях-носіях сприяє більш швидкому і тривалішому накопиченню їх у запалених тканинах жовчовивідної системи, ніж при звичайному уведенні.

А це дає нам змогу стверджувати, що уведений подібним чином антибіотик буде накопичуватися у великій концентрації в тканинах жовчовивідних шляхів, уражених інфекційним процесом, створювати виражений місцевий антибактеріальний ефект.

Висновок

Регіонарне внутрішньоартеріальне уведення лікарських засобів в автологічних еритроцитарних тінях-носіях сприяє його швидкому накопиченню, створюючи депо в запалених тканинах жовчовивідної системи.

Результати експериментального дослідження потребують подальшого вивчення запропонованого методу уведення лікарських засобів при запальних процесах в гепатопанкреатодуоденальній зоні в умовах клініки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белозеров С.А. Экспериментальное обоснование применения липосомальных форм в антибиотикотерапии острого холангита / С.А. Белозеров // Харківська хірургічна школа. — 2010. — № 3 (41). — С. 11—13.
2. Генинг Т.П. Использование форменных элементов крови для направленной доставки химиотерапевтических и диагностических препаратов в очаг поражения / Т.П. Генинг, И.И. Колкер, Ж.Ш. Жумадинов // Антибиотики и химиотерапии. — 1988. — № 11. — С. 867—871.
3. Диагностика та принципи лікування хворих на гнійний холангіт і абсцеси печінки з синдромом поліорганної дисфункції / М.П. Павловський, Т.І. Шахова, В.І. Коломійцев [та ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2008 — № 2. — С. 215—218.
4. Направленный транспорт лекарственных веществ в комплексном лечении больных с осложненным билиарным панкреатитом / А.Л. Чарышкин, О.В. Мидленко, В.И. Мидленко [и др.] // Медицинский альманах. — 2009. — № 3. — С. 60—62.
5. Патент на корисну модель U201001120 Україна, МПК G 09B 23/28. Спосіб моделювання гострого деструктивного холециститу і гнійного холангіту / М.І. Бурковський, А.В. Верба, В.І. Півторак, І.П. Марцинковський, В.І. Коваль, Р.М. Чернопищук. — № 51663; Заявл. 03.02.2010; Опубл. 26.07.2010; Бюл. № 14.
6. Патент № 34920 А Україна МПК G 01 N 33/50. Спосіб приготування еритроцитарних тіней собак / М.І. Бурковський, М.Д. Желіба (Україна). — № 99074156; Заявл. 20.07.1999; Опубл. 15.03.2001; Бюл. № 2.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ОБОСНОВАНИЕ
РЕГИОНАРНОЙ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ
СИСТЕМЫ

*Н. Д. Желиба, А. В. Верба,
Н. И. Бурковский,
И. П. Марцинковский,
Р. Н. Чернопищук*

EXPERIMENTAL STUDY
REGIONAL ANTIBACTERIAL
THERAPY IN COMPLEX
TREATMENT OF
PURULENT-INFLAMMATORY
BILE-EXCRETING SYSTEM

*M. D. Zheliba, A. V. Verba,
M. I. Burkovskiy,
I. P. Martsynkovskiy,
R. M. Chornopyschuk*

Резюме. На разработанной модели острого воспаления желчевыводящей системы, суть которой состоит в создании временной окклюзии терминального отдела общего желчного протока, механического повреждения слизистой желчного пузыря и введения в его полость фильтрата 25% каловой взвеси, обосновывается целесообразность внутриартериального введения аутологических эритроцитарных теней-носителей, насыщенных лекарственными веществами в комплексном лечении острых воспалительных процессов желчевыводящей системы.

Ключевые слова: *желчевыводящая система, острое воспаление, антибиотикотерапия, направленный транспорт.*

Summary. In the developed model of acute inflammation, the essence is to create a temporary occlusion of the terminal common bile duct, the mechanical damage of the gall bladder mucosa and putting it in a cavity 25% fecal filtrate frozen, intraarterial necessity of putting drugs in the outcome of autologous erythrocytic shade-bearer in the acute inflammation of bile-excreting system.

Key words: *biliary system, acute inflammation, antimicrobial agents delivery.*