

Dzhumabaev Erkin Satkulovich

Gafurov Zokhid Karimovich.

Andijan State Medical Institute

REGIONAL PRETRACHEAL LYMPHOTROPIC THERAPY FOR COMPLICATED PULMONARY FORMS OF COVID-19

Summary

Relevance of the problem. According to the latest data from radiation diagnostics and sectional studies, it has become known that the most common clinical manifestation of a new variant of COVID-19 coronavirus infection is pneumonitis or interstitiopathy.

Purpose of research. To study the pharmacokinetics of gentamicin in pretracheal lymphotropic antibiotic therapy and regional stimulation of interstitial lung lymphatic drainage.

Material and methods of research. Experimental studies consisted of a single administration of gentamicin to 50 mongrel white rats, at a dose of 30 mg / kg: lymphotropically pretracheal, using lidase as a lymphatic drainage stimulator, and intramuscularly, followed by thoracotomy, undertaken to remove the chest cavity organs, paratracheal lymph nodes, and femoral vein puncture, for blood sampling. A dynamic determination of the concentration of gentamicin in the blood and extracted tissues was performed. In 10 mongrel rats, the rate of lymphatic drainage of the lungs was studied using the Kety radionuclide method using Albumin I-131, with pretracheal administration of a non-concentrated lidase solution.

Results. Data analysis pharmacokinetics and radionuclide study of the lymph showed that the method of lymphotropic pretracheal the introduction of antibiotics and regional lymphostimulation, may have advantages over traditional methods of drug administration in the treatment of pneumonitis (interstitiopathy) at COVID-19, due to the higher and prolonged content in the tissues and the lymphatic channel of the bronchopulmonary system - the place of greatest congestion and infection, as well as lymphatic drainage of the lungs. The first clinical trials on volunteers of the method of

pretracheal lymphotropic antibiotic therapy with regional lymphostimulation were very encouraging.

Conclusions. The method of lymphotropic pretracheal administration of antibiotics and regional lymphostimulation may have advantages over traditional methods of drug administration in the treatment of pulmonary complications in COVID-19.

Keyword. Pneumonitis (of interstitiopathy), pharmacokinetics of antibiotics, pretracheal lymphotropic antibiotic therapy, stimulation of the lymphatic drainage of the lungs.

Джумабаев Эркин Саткулович

Гафуров Зохид Каримович.

Андижанский государственный медицинский институт

РЕГИОНАЛЬНАЯ ПРЕТРАХЕАЛЬНАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ФОРМ COVID-19

Резюме

Актуальность проблемы. Согласно последним данным лучевой диагностики и секционных исследований стало известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции COVID-19, является пневмонит или интерстициопатия.

Цель исследования. Изучение фармакокинетики гентамицина при претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии и региональной стимуляции лимфатического дренажа интерстициального пространства легких.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования складывались из однократного введения 50 беспородным белым крысам гентамицина, в дозе 30 мг/кг.: лимфотропно претрахеально, с использованием в качестве стимулятора лимфодренажа – лидазы, и внутримышечно, с последующей торакотомией, предпринятой для изъятия органов грудной полости, паратрахеальных лимфатических узлов и пункцией бедренной вены, для забора крови. Проведено динамическое определение концентрации гентамицина в крови и изъятых тканях. На 10 беспородных крысах,

радионуклидным методом Kety, с использованием Альбумин I-131, изучена скорость лимфатического дренажа легких, при претрахеальном введении не концентрированного раствора лидазы.

Результаты. Анализ данных фармакокинетики и радионуклидного изучения лимфотока, показал, что метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков и региональной лимфостимуляции, может иметь преимущества перед традиционными способами введения препаратов в лечении пневмонита (интерстициопатии) при COVID-19, за счет более высокого и пролонгированного содержания последних в тканях и лимфатическом русле бронхолегочной системы - месте наибольшего скопления и распространения инфекции, а так же стимуляции лимфатического дренажа легких. Первые клинические испытания, на добровольцах, метода претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией, оказались весьма обнадеживающими.

Выводы. Метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков и региональной лимфостимуляции, может иметь преимущества перед традиционными способами введения препаратов в лечении легочных осложнений при COVID-19.

Ключевые слова. Пневмонит (интерстициопатия), фармакокинетика антибиотиков, претрахеальная лимфотропная антибиотикотерапия, стимуляция лимфодренажа легких.

Актуальность проблемы. Согласно последним данным лучевой диагностики и секционных исследований стало известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции COVID-19, является пневмонит или интерстициопатия. Схема патоморфологических изменений в легких представляется следующей: интерстициальное воспаление → интерстициальный фиброз (НСИП) • Фибрин → организация → интерстициальный фиброз (ОИП) • Метаплазия альвеолярного эпителия (рис1,2), [2,3,4].

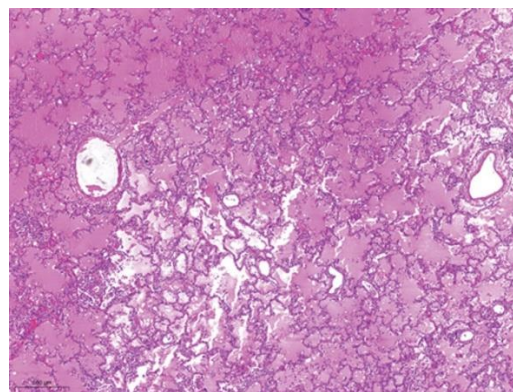
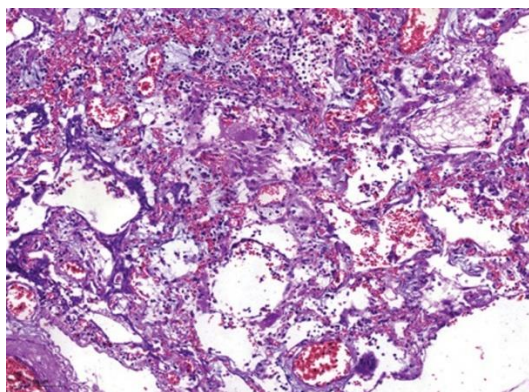


Рис. 1 Интерстициальное воспаление: **Рис.2** Выраженный альвеолярный отек отечная миксоидная строма в интерстиции Окрашка гематоксилином и эозином, х 25. межальвеолярных перегородок.

Окрашка гематоксилином и эозином, ×130.

При этом традиционные методы противовоспалительной и антибактериальной терапии часто оказываются не эффективными, в связи с выраженным отеком и невозможностью создания терапевтических концентраций препаратов в легких и лимфатической системе пораженных органов средостения, что приводит к тяжелому течению патологии, сопровождающейся высокой летальностью [1].

Цель исследования. Изучение фармакокинетики гентамицина при претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии и региональной стимуляции лимфатического дренажа интерстициального пространства легких.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования складывались из трех этапов. Первый этап состоял из однократного введения 50 беспородным белым крысам гентамицина, в дозе 30 мг/кг., одним из изучаемых способов: лимфотропно претрахеально, с использованием в качестве стимулятора лимфодренажа - лидазы и внутримышечно, с последующей торакотомией, предпринятой для изъятия органов грудной полости, паратрахеальных лимфатических узлов и пункцией бедренной вены, для забора крови. Второй этап заключался в динамическом определении концентрации гентамицина в крови и изъятых тканях. Третий этап - на 10 беспородных крысах, радионуклидным методом Kety, с использованием Альбумин I-131, изучена

скорость лимфатического дренажа легких, при претрахеальном введении не концентрированного раствора лидазы.

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики концентрации гентамицина при претрахеальном лимфотропном введении показал (таблица 1), что максимальная концентрация в крови и тканях органов дыхания отмечается через 1 час, как и при внутримышечном введении. В сыворотке крови концентрация составила через 1 час $40,9 \pm 0,49$ мкг/мл, а через 3 часа $25,9 \pm 0,49$ мкг/мл. Через 5 часов концентрация превышала таковую при внутримышечном введении в 7 раз, составляя $2,9 \pm 0,1$ мкг/мл, ($P < 0,001$). Площадь концентрации под кривой $15,2$ см.² В тканях паратрахеальных лимфоузлов, во все сроки исследования, концентрация антибиотика значительно превосходила таковую, наблюдаемую при внутримышечном введении (рис. 3). Максимальная концентрация гентамицина через час была равна $90,5 \pm 12,4$ мкг/мг., ($35,5 \pm 1,2$ мкг/мг - при в/м), через 3 часа $56,3 \pm 8,4$ мкг/мг., ($26,8 \pm 0,2$ мкг/мг), в дальнейшем в течение суток концентрация снижается равномерно. Через 24 часа, сохранялся субтерапевтический уровень $3,6 \pm 0,19$ мкг/мг., ($1,4 \pm 0,12$ мкг/мг), ($P < 0,005$). Общая площадь концентрации под кривой при претрахеальном лимфотропном введении 41 см.², площадь концентрации под кривой при внутримышечном введении $28,7$ см.²

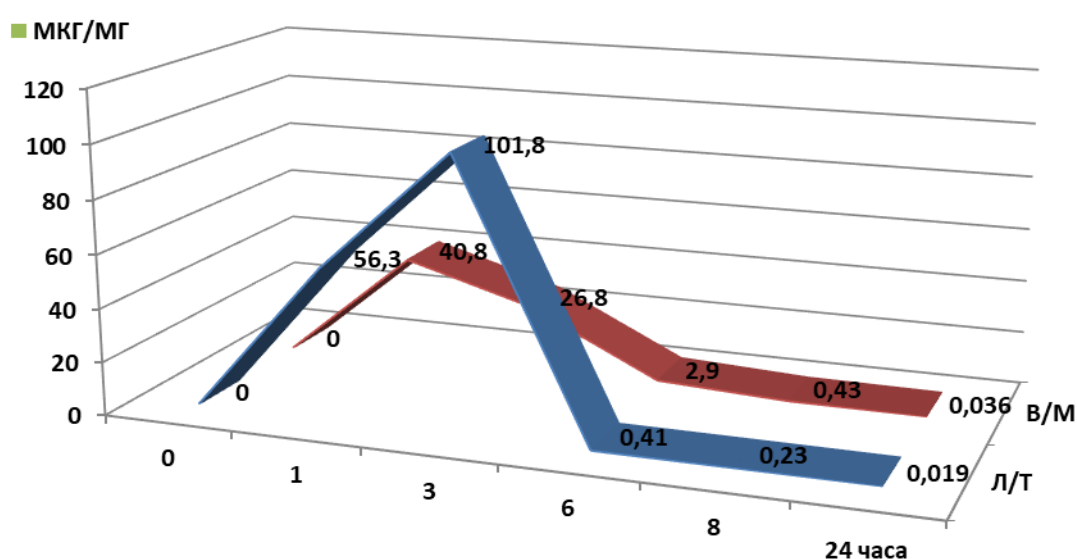


Рис.3. Динамика концентрации гентамицина в паратрахеальных лимфатических узлах после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

В тканях трахеи и бронхов максимальная концентрация гентамицина через 1 час равна $80,3 \pm 10,5$ мкг/мг, через 3 часа - $72,4 \pm 9,3$ мкг/мг., (рис. 4). Через 5 и 8 часов удерживаются высокие терапевтические концентрации, через 24 часа содержание антибиотика сохраняется на субтерапевтическом уровне и равно $4,9 \pm 0,3$ мкг/мг., ($3,7 \pm 0,2$ мкг/мг при в/м введении). Площадь концентрации под кривой - $47,0$ см²., (при в/м введении - 24 см²).

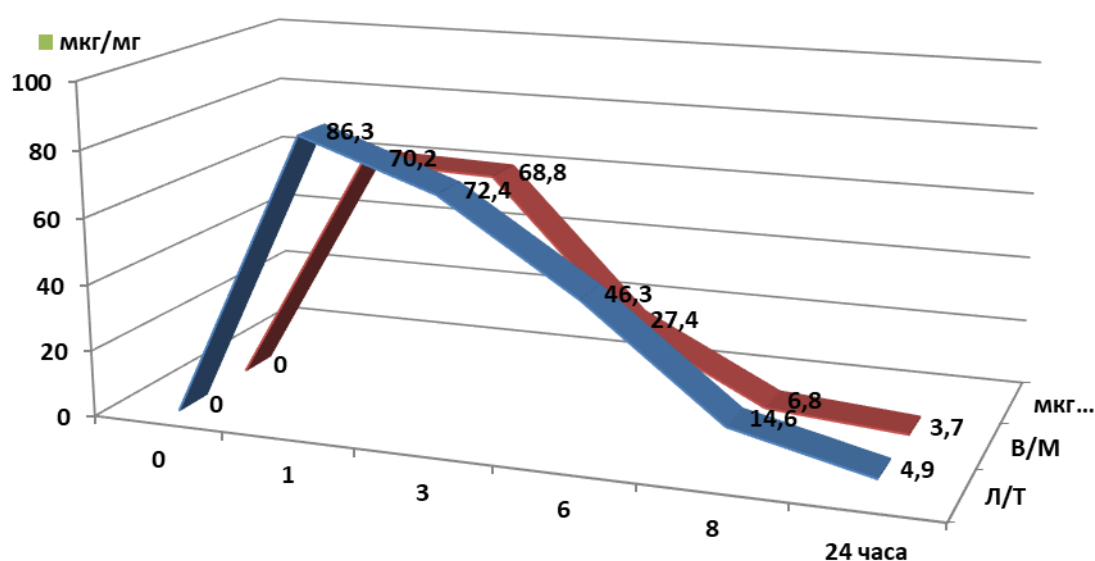


Рис.4 Динамика концентрации гентамицина в трахее и бронхах после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

В легких, при претрахеальном лимфотропном введении, содержание гентамицина составило через 1 час $102,4 \pm 13,3$ мкг/мг, снижаясь через 3 часа до $63,3 \pm 2,3$ мкг/мг., (рис.5). В течение суток его концентрация снижается плавно, через 24 часа она была равна $9,8 \pm 0,44$ мкг/мг. и превышала таковую в 2 раза по сравнению с внутримышечным введением. Площадь концентрации под кривой - $50,9$ см²., (при в/м введении - 21 см²), ($P < 0,005$). В плевральной ткани содержание антибиотика через 1 час - $38,6 \pm 3,2$ мкг/мг ($23,9 \pm 0,49$ мкг/мг при в/м), через 3 часа - $18,9 \pm 0,97$ мкг/мг., ($6,2 \pm 0,49$ мкг/мг), а в остальные сроки наблюдения

концентрации гентамицина при обоих способах введения составили примерно одинаковые величины.

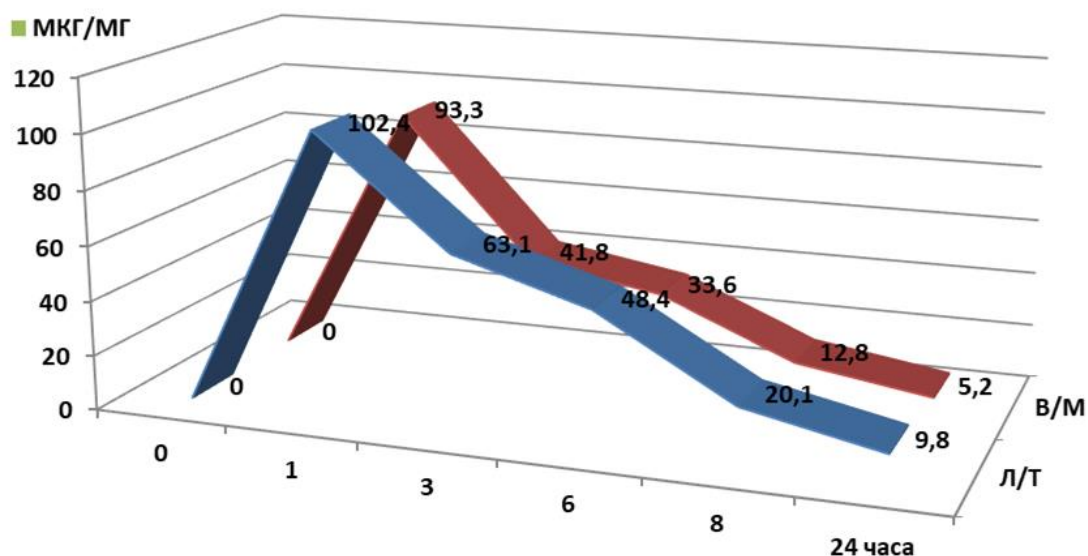


Рис.5 Изменение концентрации гентамицина в легочной ткани после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

Таблица 1.

Концентрация гентамицина в сыворотке крови (мкг/мл) и тканях (мкг/мг) при однократном внутримышечном и лимфотропном претрахеальном введении в дозе 30 мг/кг

Биологический субстрат		Время после введения (ч)				
		1	3	5	8	24
Кровь	в	238,2±18,2	101,8±7,8	0,41±0,06	0,23±0,02	0,019±0,004
	л	40,9±0,49	25,6±0,49	2,9±0,1	0,43±0,1	0,036±0,002
Паратрахеальные лимфоузлы	в	35,5±1,2	26,8±0,2	7,4±0,2	5,1±0,49	1,4±0,12
	л	90,5±12,4*	56,3±8,4*	13,9±1,2	6,7±1,02	3,6±0,19*
Трахея бронхи	в	70,2±7,3	68,8±10,1	27,4±0,5	6,5±0,1	3,7±0,2
	л	80,3±10,5*	72,4±9,3	45,3±2,4*	14,6±0,7*	4,9±0,3
Лёгкие	в	93,3±3,2	41,8±2,3	33,5±0,6	12,8±1,2	5,2±0,46
	л	102,4±13,3	63,3±3,3*	48,9±0,5*	20,1±1,2*	9,8±0,44*
Плевра	в	23,9±0,49	6,2±0,49	1,8±0,19	1,7±0,22	0,48±0,05
	л	38,6±3,2*	18,9±0,9*	1,5±0,12	1,4±0,1	0,58±0,05

Примечание: в-внутримышечный, л-лимфотропный способ: *-достоверно отличающиеся величины при сравниваемых способах введения ($P < 0.05$).

Площадь концентрации под кривой 13,2 см².

Введение лидазы в претрахеальное клетчаточное пространство, как показали наши радионуклидные исследования, увеличивают лимфатический дренаж интерстициального пространства легких на 120-180% ($P < 0.05$).

Первые клинические испытания, на добровольцах, метода претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией, оказались весьма обнадеживающими.

Выводы. Анализ данных фармакокинетики и радионуклидного изучения лимфотока, показал, что метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков и региональной лимфостимуляции, может иметь преимущества перед традиционными способами введения препаратов в лечении пневмонита (интерстициопатии) при COVID-19, за счет более высокого и пролонгированного содержания последних в тканях и лимфатическом русле бронхолегочной системы - месте наибольшего скопления и распространения инфекции, а так же стимуляции лимфатического дренажа легких.

Литература.

1. Зайцев А.А. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 в стационаре (Методические рекомендации, М., 2020, 54 с.).
2. Михалева Л. М., Зайратьянц О. В., Варясин В. В. и др. Журнал Архив патологии. 2020;82(4): 32-40.
3. Diao B., Wang C., Tan Y., et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Frontiers in Immunology*. 2020;11 doi: 10.3389/fimmu.2020.00827. - DOI - PMC - PubMed
4. Qian Z, Travanty EA, Ochoa L, et al. . Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020; 48: 742–748. doi:10.1165/rcmb.2020- 0339OC.