

НОВОЕ В ЛИМФОЛОГИИ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/86/05>
УДК 616.98:578.834.1]-06:616.24-085.33

РЕГИОНАЛЬНАЯ ПРЕТРАХЕАЛЬНАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19

Э.С. Джумабаев✉, С.Э. Джумабаева

Андижанский государственный медицинский институт,
Андижан, Республика Узбекистан

Аннотация

Цель исследования: изучить фармакокинетику гентамицина при претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии и региональной стимуляции лимфатического дренажа интерстициального пространства легких.

Материал и методы. Экспериментальное исследование состояло из однократного введения 50 беспородным белым крысам обоего пола массой тела 370–400 г гентамицина в дозе 30 мг/кг массы тела: лимфотропно претрахеально, с использованием лидазы в качестве стимулятора лимфодренажа, 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 обоего пола массой тела 400–470 г радионуклидным методом Kety, с использованием альбумина I-131, изучена скорость лимфатического дренажа легких, при претрахеальном введении неконцентрированного раствора лидазы.

Результаты. Анализ данных фармакокинетики и радионуклидного изучения лимфотока показал, что метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков с региональной лимфостимуляцией может иметь преимущества перед традиционными способами введения препаратов в лечении пневмонита (интерстициопатии) при COVID-19 за счет статистически значимо более высокого ($p < 0,05$) и пролонгированного содержания последних в тканях и лимфатическом русле бронхолегочной системы – месте наибольшего скопления и распространения инфекции, а также стимуляции лимфатического дренажа легких ($p < 0,05$).

Заключение. Метод лимфотропного претрахеального введения антибиотиков с региональной лимфостимуляцией обеспечивает пролонгированные терапевтические концентрации в лимфатическом русле и тканях бронхолегочной системы, что имеет важное значение для профилактики и лечения легочных осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: пневмонит, фармакокинетика антибиотиков, претрахеальная лимфотропная антибиотикотерапия, стимуляция лимфодренажа легких.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Джумабаев Э.С., Джумабаева С.Э. Региональная претрахеальная лимфотропная антибиотикотерапия легочных осложнений COVID-19 // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2023. Т. 26, № 3. С. 42–46. doi 10.52581/1814-1471/86/05

NEW IN LYMPHOLOGY

REGIONAL PRETRACHEAL LYMPHOTROPIC ANTIBIOTIC THERAPY FOR PULMONARY COMPLICATIONS OF COVID-19

E.S. Dzhumabaev✉, S.E. Dzhumabaeva

Andijan State Medical Institute,
Andijan, Republic of Uzbekistan

Abstract

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

Material and methods. Experimental studies consisted of a single administration of gentamicin to 50 mongrel white rats, both sexes, body mass 370–400 g, 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, both sexes, body mass 440–470 g, 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 ($p < 0,05$) – the place of greatest congestion and infection, as well as lymphatic drainage of the lungs.

Conclusion. 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.

Keywords: *pneumonitis, pharmacokinetics of antibiotics, pretracheal lymphotropic antibiotic therapy, stimulation of the lymphatic drainage of the lungs.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Dzhumabaev E.S., Dzhumabaeva S.E. Regional pretracheal lymphotropic antibiotic therapy for pulmonary complications of COVID-19. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2023;26(3):42–46. doi 10.52581/1814-1471/86/05

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, представленные Роспотребнадзором, указывают на высокую вероятность очередной вспышки новых подвидов COVID-19 в связи со снижением в последнее время в России и соседних с ней странах коллективного иммунитета к этой инфекции [1]. Вместе с этим, согласно последним данным, полученным при проведении 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 → бактериальная инфекция → образование фибрина → интерстициальный фиброз → острый инфекционный процесс → метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 1, 2) [2–4].

При этом традиционные методы противовоспалительной и антибактериальной терапии часто оказываются неэффективными в связи с выраженным отеком и невозможностью создания терапевтических концентраций препаратов в легких и лимфатической системе пораженных органов средостения, что приводит к анти-

биотикорезистенции и тяжелому течению патологии, сопровождающейся высокой летальностью [5].

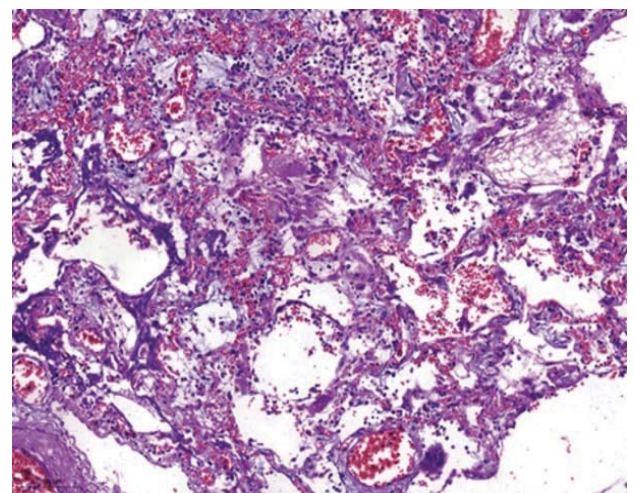


Рис. 1. Микропрепарат легкого больного COVID-19. Интерстициальное воспаление межальвеолярных перегородок: отечная миксоидная строма в интерстиции межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 130$ [2]

Fig. 1. Microscopic specimen of a lung of a COVID-19 patient. Interstitial inflammation of the interalveolar septa: edematous myxoid stroma in the interstitium of the interalveolar septa. Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 130$ [2]

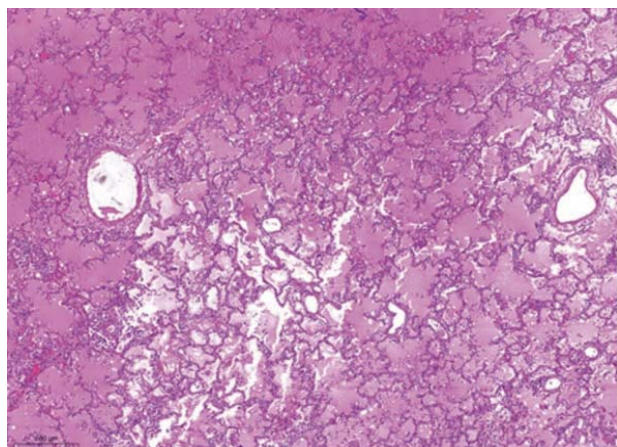


Рис. 2. Микропрепарат легкого больного COVID-19. Выраженный альвеолярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 25$ [2]

Fig. 2. Microscopic specimen of a lung of a COVID-19 patient. Severe alveolar edema. Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 25$ [2]

Цель исследования: изучить фармакокинетику гентамицина при претрахеальной лимфотропной антибиотикотерапии и региональной стимуляции лимфатического дренажа интерстициального пространства легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования состояли из трех этапов.

На первом этапе 50 беспородным белым крысам обоего пола массой тела 370–400 г однократно вводили гентамицин в дозе 30 мг/кг массы тела одним из изучаемых способов: лимфотропно претрахеально, с использованием лидазы в качестве стимулятора лимфодренажа (16 Ед., на 0,25%-м растворе новокаина 10 мл) и внутримышечно, с последующей торакотомией,

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 массы тела

Table 1. Concentration of gentamicin in blood serum ($\mu\text{g/ml}$) and tissues ($\mu\text{g/mg}$) after a single intramuscular and lymphotropic pretracheal administration at a dose of 30 mg/kg

Биологический субстрат		Время после введения антибиотика, ч				
		1	3	6	8	24
Кровь	в	$238,2 \pm 18,2$	$101,8 \pm 7,8$	$0,4 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,02$	$0,01 \pm 0,004$
	л	$40,9 \pm 0,5$	$25,6 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,1^*$	$0,43 \pm 0,1^*$	$0,03 \pm 0,002$
Паратрахеальные лимфоузлы	в	$35,5 \pm 1,2$	$26,8 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,1$
	л	$90,5 \pm 12,4^*$	$56,3 \pm 8,4^*$	$13,9 \pm 1,2^*$	$6,7 \pm 1$	$3,6 \pm 0,2^*$
Трахея бронхи	в	$70,2 \pm 7,3$	$68,8 \pm 10,1$	$27,4 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2$
	л	$80,3 \pm 10,5^*$	$72,4 \pm 9,3$	$45,3 \pm 2,4^*$	$14,6 \pm 0,7^*$	$4,9 \pm 0,3$
Лёгкие	в	$93,3 \pm 3,2$	$41,8 \pm 2,3$	$33,5 \pm 0,6$	$12,8 \pm 1,2$	$5,2 \pm 0,5$
	л	$102,4 \pm 13,3$	$63,3 \pm 3,3^*$	$48,9 \pm 0,5^*$	$20,1 \pm 1,2^*$	$9,8 \pm 0,4^*$
Плевра	в	$23,9 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,05$
	л	$38,6 \pm 3,2^*$	$18,9 \pm 0,9^*$	$1,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,05$

Примечание. в – внутримышечный способ, л – лимфотропный способ: * – $p < 0,05$ при сравнении способов введения.

предпринятой для изъятия органов грудной полости, в том числе паратрахеальных лимфатических узлов. Кроме того, выполнялся забор крови из бедренной вены.

Второй этап заключался в динамическом определении концентрации гентамицина в крови и изъятых тканях.

На третьем этапе исследования радионуклидным методом Kety, с использованием альбумина I-131 на 10 беспородных крысах обоего пола, массой тела 400–470 г определяли скорость лимфатического дренажа легких при претрахеальном введении неконцентрированного раствора лидазы (16 Ед., на 0,25%-м растворе новокаина 10,0 мл).

Статистический анализ проводили с помощью программы «Статистика-5» методом вариационной статистики с вычислением средних величин M и их средних ошибок m . Статистическую значимость различий сравниваемых величин определяли методом t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ изменений концентрации гентамицина при претрахеальном лимфотропном введении показал (табл. 1), что максимальная его концентрация в крови и тканях органов дыхания отмечалась через 1 ч после введения антибиотика, как и при внутримышечном введении. Через 1 ч концентрация гентамицина при лимфотропном претрахеальном введении в сыворотке крови составила ($40,9 \pm 0,5$) мкг/мл, через 3 ч – ($25,6 \pm 0,5$) мкг/мл. Через 6 ч концентрация препарата статистически значимо превышала такую при внутримышечном (в/м) введении в 7 раз, составив ($2,9 \pm 0,1$) мкг/мл ($p < 0,001$).

Через 8 и 24 ч содержание антибиотика в сыворотке крови при лимфотропном введении сохранялось на субтерапевтическом для большинства высеваемых при COVID-19 штаммом уровне. В тканях паратрахеальных лимфоузлов во все сроки исследования концентрация антибиотика значительно превышала таковую, наблюдаемую при в/м введении. Максимальная концентрация гентамицина через 1 ч была равна ($90,5 \pm 12,4$) мкг/мг (при внутримышечном введении ($35,5 \pm 1,2$) мкг/мг), через 3 ч – ($56,3 \pm 8,4$) мкг/мг (при в/м введении – ($26,8 \pm 0,2$) мкг/мг). В дальнейшем в течение суток концентрация снижалась равномерно. Через 24 ч сохранялся терапевтический уровень – ($3,6 \pm 0,2$) мкг/мг (при в/м введении – ($1,4 \pm 0,1$) мкг/мг) ($p < 0,005$).

В тканях трахеи и бронхов максимальная концентрация гентамицина через 1 ч после претрахеального лимфотропного введения антибиотика составляла ($80,3 \pm 10,5$) мкг/мг, через 3 ч – ($72,4 \pm 9,3$) мкг/мг. Через 6 и 8 ч сохранялись высокие терапевтические концентрации. Через 24 ч содержание оставалось на терапевтическом уровне, обеспечивая минимально подавляющие концентрации антибиотика – ($4,9 \pm 0,3$) мкг/мг.

При претрахеальном лимфотропном введении содержание гентамицина в легких составило через 1 ч ($102,4 \pm 13,3$) мкг/мг. Через 3 ч после введения концентрация антибиотика снизилась до ($63,3 \pm 2,3$) мкг/мг. В течение суток она снижалась плавно и через 24 ч достигла значений ($9,8 \pm 0,4$) мкг/мг, превышая таковую в 2 раза при в/м введении.

В плевральной ткани содержание антибиотика через 1 ч после лимфотропного введения

составляло ($38,6 \pm 3,2$) мкг/мг, (при в/м введении антибиотика – ($23,9 \pm 0,5$) мкг/мг), через 3 ч – ($18,9 \pm 1,0$) мкг/мг (при в/м введении – ($6,2 \pm 0,5$) мкг/мг). В остальные сроки наблюдения концентрации гентамицина при обоих способах введения составляли примерно одинаковые значения. Важно отметить, что через 24 ч лимфотропное введение создает терапевтические концентрации препарата в легких и бронхах, а также в лимфатическом русле, что делает возможным однократное в течение суток использование среднетерапевтической дозы антибиотика.

Введение лидазы в претрахеальное клетчаточное пространство, как показали наши радионуклидные исследования, статистически значительно увеличивает лимфатический дренаж интерстициального пространства легких на 120–180% ($p < 0,05$) в течение 12 ч исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 также стимуляции лимфатического дренажа легких.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. <https://v1.ru/text/health/2023/04/20/72235265> / Здоровье. Все о карантине и коронавирусной инфекции.
2. Михалева А.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 // Архив патологии. 2020. Т. 82, №4. С. 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*. 2023. Vol. 13, № 3. P. 1013–1019. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
4. Qian Z., Travanty E.A., Oko 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. Vol. 48, № 2. P. 742–748. doi: 10.1165/rcmb.2020-0339OC
5. Зайцев А.А. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: Методические рекомендации. М.: Медицина, 2022. 54 с.

REFERENCES

1. <https://v1.ru/text/health/2023/04/20/72235265> / Health. All about quarantine and coronavirus infection.
2. Mikhaleva L.M., Zayratyants O.V., Varyasin V.V. et al. Osobennosti patologicheskoy anatomii legkih pri COVID-19 [Features of the pathological anatomy of the lungs in COVID-19]. *Arkhive Patologii – Archive of Pathology*. 2020;82(4):32-40 (in Russ.).
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*. 2023;13(3):1013-1019. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827

4. Qian Z., Travanty E.A., Oko 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(2):742-748. doi 10.1165/rcmb.2020-0339OC
5. Zaitsev A.A. *Algoritmy vedeniya paciyentov s novoy koronavirusnoy infekciey COVID-19 v statsionare. Metodicheskiye rekomendacii* [Algorithms for managing patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital. Guidelines]. Moscow, Medicine Publ., 2022. 54 p. (in Russ.).

Сведения об авторах

Джумабаев Эркин Саткулович  – д-р мед. наук, профессор, зав. первой кафедрой факультетской и госпитальной хирургии Андijanского государственного медицинского института (Республика Узбекистан, 170100, г. Андijan, ул. Ю. Отабекова, д. 1).

<https://orcid.org/0000-0002-0753-9346>

e-mail: erkin_dzhumabaev@mail.ru

Джумабаева Светлана Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры подготовки семейных врачей Андijanского государственного медицинского института (Республика Узбекистан, 170100, г. Андijan, ул. Ю. Отабекова, д. 1).

<https://orcid.org/0000-0001-9975-1522>

e-mail: svetla_eduard@mail.ru

Information about authors

Erkin S. Dzhumabaev  , Dr. Med. sci., Professor., head of the First Department of Faculty and Hospital Surgery, Andijan State Medical Institute (1, Yu. Otabekov st., Andijan, 170100, Republic of Uzbekistan).

<https://orcid.org/0000-0002-0753-9346>

e-mail: erkin_dzhumabaev@mail.ru

Svetlana E. Dzhumabaeva, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Training of Family Doctors, Andijan State Medical Institute (1, Yu. Otabekov st., Andijan, 170100, Republic of Uzbekistan).

<https://orcid.org/0000-0001-9975-1522>

e-mail: svetla_eduard@mail.ru

Поступила в редакцию 24.07.2023; одобрена после рецензирования 03.08.2023; принята к публикации 15.08.2023
The paper was submitted 24.07.2023; approved after reviewing 03.08.2023; accepted for publication 15.08.2023