

© Коллектив авторов, 2024

УДК 615.917 +616.24-005.98

Башарин В.А.¹, Чепур С.В.², Щёголев А.В.¹, Харитонов М.А.¹, Толкач П.Г.¹, Ярошенко Д.М.¹, Арсентьев Л.В.¹, Грачёва Г.Ю.³, Илатовская Ю.Д.³**Экспериментальная оценка эффективности респираторной поддержки для коррекции токсического отёка лёгких**¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России,

194044, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6;

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России,

195043, Санкт-Петербург, Россия, Лесопарковая ул., д. 4;

³ООО «Ветеринарная клиника онкологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова»,

198216, Санкт-Петербург, Россия, просп. Народного Ополчения, д. 19/1

Введение. В качестве подходов к лечению токсического отёка лёгких, вызванного ингаляционной интоксикацией пульмонотоксикантами, рассматривают фармакологическую терапию и респираторную поддержку. При тяжёлых интоксикациях фармакологическая тактика – малоэффективна. Данные об эффективности респираторной поддержки для коррекции токсического отёка лёгких в доступной литературе ограничены.

Цель исследования заключалась в экспериментальной оценке эффективности искусственной вентиляции лёгких с поддержанием положительного давления в конце выдоха у кроликов для коррекции токсического отёка лёгких, вызванного тяжёлой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4, обладающими пульмонотоксическим действием.

Методика. Кроликов подвергали ингаляционной интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 в концентрации, соответствующей 2 HLC₅₀ (показатель токсичности продуктов термодеструкции). Затем проводили искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) и искусственную вентиляцию лёгких с поддержкой положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). Оценивали выживаемость, среднюю продолжительность жизни кроликов, показатели газового состава артериальной крови и сатурацию, выполняли компьютерные томограммы груди и рентгенограммы органов грудной клетки кроликов.

Результаты. Воздействие продуктов термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀) приводило к крайне тяжёлой интоксикации кроликов, при этом токсичность продуктов термодеструкции была обусловлена входящим в их состав перфторизобутиленом, обладающим пульмонотоксическим действием. Проведение ИВЛ не предотвращало формирование токсического отёка лёгких у кроликов. В свою очередь проведение ИВЛ с ПДКВ способствовало увеличению выживаемости кроликов и значимому ($p=0,024$) увеличению средней продолжительности жизни, по сравнению с животными, не получавшими лечение. У кроликов, не получавших лечение и кроликов, которым выполняли только ИВЛ уже через 5 ч после воздействия определили признаки альвеолярной фазы токсического отёка лёгких, выраженную артериальную гипоксемию и гиперкапнию, в то время как у кроликов, получавших ИВЛ с ПДКВ, выявили признаки только интерстициальной фазы отёка без выраженных нарушений оксигенации. На 7 сут после воздействия у выживших кроликов, получавших в качестве лечения ИВЛ с ПДКВ, нарушений структуры и функции дыхательной системы выявлено не было.

Заключение. Применение ИВЛ с ПДКВ эффективно для коррекции токсического отёка лёгких у кроликов, вызванного крайне тяжёлой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4, содержащими перфторизобутилен, причём защитное действие обусловлено созданием положительного давления в конце выдоха.

Ключевые слова: фторопласт-4; перфторизобутилен; интоксикация; токсический отёк лёгких; респираторная поддержка; положительное давление в конце выдоха; газовый состав артериальной крови; лучевые методы исследования

Для цитирования: Башарин В.А., Чепур С.В., Щёголев А.В., Харитонов М.А., Толкач П.Г., Ярошенко Д.М., Арсентьев Л.В., Грачёва Г.Ю., Илатовская Ю.Д. Экспериментальная оценка эффективности респираторной поддержки для коррекции токсического отёка лёгких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(4): 24–33.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.24-33

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Башарин В.А., Чепур С.В., Щёголев А.В., Харитонов М.А., Толкач П.Г.; сбор и обработка материала – Толкач П.Г., Ярошенко Д.М., Арсентьев Л.В., Грачёва Г.Ю., Илатовская Ю.Д.; статистическая обработка материала – Толкач П.Г., Ярошенко Д.М.; написание текста – Толкач П.Г., Ярошенко Д.М.; окончательное утверждение для публикации – Башарин В.А., Чепур С.В., Щёголев А.В.; подготовка иллюстративного материала – Ярошенко Д.М., Илатовская Ю.Д.; редактирование – Толкач П.Г., Ярошенко Д.М. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Толкач Павел Геннадьевич, e-mail: pgtolkach@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Поступила 15.01.2024
Опубликована 14.11.2024
Поступила 20.12.2024

**Basharin V.A.¹, Chepur S.V.², Shchegolev A.V.¹, Kharitonov M.A.¹, Tolkach P.G.¹,
Yaroshenko D.M.¹, Arsentev L.V.¹, Gracheva G.U.³, Ilatovskaya Yu.D.³**

Experimental evaluation of the effectiveness of respiratory support for the correction of toxic pulmonary edema

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov,

6, st. Akademika Lebedeva, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation;

²State scientific-research test institute of the military medicine Defense Ministry Russian Federation,

4, st. Lesoparkovaya, Saint-Petersburg, 195043, Russian Federation;

³Veterinary clinic of oncology, traumatology and intensive care of Dr. Sotnikov,

19/1, Avenue Narodnogo opolcheniya, Saint-Petersburg, 198216, Russian Federation

Background. Pharmacological support and respiratory therapy are considered as approaches to the treatment of toxic pulmonary edema induced by inhalation intoxication of pulmonary toxicants. In severe intoxication, pharmacological tactics are ineffective. Information about the effectiveness of respiratory support for the correction of toxic pulmonary edema is limited in the available literature. **Aim.** Experimental evaluation of the effectiveness of the mechanical ventilation with maintained positive end-expiratory pressure (PEEP) for the correction of toxic pulmonary edema in rabbits caused by severe intoxication with thermal degradation products of fluoroplast-4.

Methods. Rabbits were exposed to inhalation intoxication with thermal degradation products of fluoroplast-4 (2HLC50). The rabbits underwent mechanical ventilation or mechanical ventilation with maintained PEEP. The survival rate, mean life expectancy, arterial blood gas composition and saturation were evaluated, and chest computed tomography and X-rays of the chest organs were performed.

Results. The exposure to thermal degradation products of fluoroplast-4 at a concentration of 2HLC50 (toxicity index of pyrolysis products) resulted in extremely severe intoxication of rabbits. In this process, the toxicity of thermal degradation products was due to their pulmonotoxic component, perfluoroisobutylene. Mechanical ventilation did not prevent the development of toxic pulmonary edema. At the same time, mechanical ventilation with PEEP provided an increase in the survival rate and a significant ($p=0.024$) increase in mean life expectancy compared with animals that did not receive treatment. In rabbits that did not receive treatment and rabbits that received only mechanical ventilation, signs of the alveolar phase of toxic pulmonary edema and pronounced arterial hypoxemia and hypercapnia were detected already in five hours after the exposure. In contrast, rabbits treated with mechanical ventilation with PEEP showed only signs of the interstitial phase of edema without a pronounced impairment of oxygenation. On the 7th day after the exposure, there were no disorders of the respiratory system structure and function in the survived rabbits treated with mechanical ventilation with PEEP.

Conclusion. The use of mechanical ventilation with PEEP is effective for the correction of toxic pulmonary edema in rabbits induced by extremely severe intoxication with thermal degradation products of fluoroplast-4 containing perfluoroisobutylene, and the protective effect is due specifically to the creation of positive end-expiratory pressure.

Keywords: fluoroplast-4; perfluoroisobutylene; intoxication; toxic pulmonary edema; respiratory support; positive end-expiratory pressure; blood gas pressure; radiation study methods

For citation: Basharin V.A., Chepur S.V., Shchegolev A.V., Kharitonov M.A., Tolkach P.G., Yaroshenko D.M., Arsentev L.V., Gracheva G.U., Ilatovskaya Yu.D. Experimental evaluation of the effectiveness of respiratory support for the correction of toxic pulmonary edema. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4): 24–33. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.24-33

Author's contribution: concentration and study design – Basharin V.A., Chepur S.V., Shchegolev A.V., Kharitonov M.A., Tolkach P.G.; collection and processing of material – Tolkach P.G., Yaroshenko D.M., Arsentev L.V., Gracheva G.U., Ilatovskaya Yu.D.; statistical processing of material – Tolkach P.G., Yaroshenko D.M.; writing the text – Tolkach P.G., Yaroshenko D.M.; preparation of illustrative material – Yaroshenko D.M., Ilatovskaya Yu.D.; editing the text – Tolkach P.G., Yaroshenko D.M.; approval of the final version of the article – Basharin V.A., Chepur S.V., Shchegolev A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Basharin V.A., <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Chepur S.V., <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>

Shchegolev A.V., <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Kharitonov M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>

Tolkach P.G., <https://orcid.org/0000-0001-5013-2923>

Yaroshenko D.M., <https://orcid.org/0000-0003-2305-6093>

Arsentev L.V., <https://orcid.org/0000-0002-5886-9900>

Gracheva G.U., <https://orcid.org/0009-0007-0589-1753>

Ilatovskaya Y.D., <https://orcid.org/0009-0005-8527-0003>

For correspondence: Pavel G. Tolkach, Dr. Med. Sci., deputy head of the department of military toxicology and medical protection Kirov Military Medical Academy, e-mail: pgtolkach@gmail.com

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 15.01.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Токсический отёк лёгких – тяжёлая форма патологии, формирующаяся при воздействии веществ, обладающих пульмонотоксическим действием. Данные вещества могут составлять основу химического оружия (фосген, дифосген и др.), загрязнять окружающую среду при возникновении аварийных ситуаций на химически опасных объектах (хлор, перфторизобутилен и др.), образовываться при термодеструкции полимерных материалов (диоксид азота, хлороводород, фтороводород и др.) [1-3]. На сегодняшний день, этиотропная терапия токсического отёка лёгких отсутствует, подходы к патогенетической терапии предусматривают применение фармакологических препаратов и проведение респираторной поддержки [2, 4-6].

Фармакологическая поддержка предполагает применение глюкокортикоидов, противовоспалительных препаратов, препаратов сурфактанта, стимуляторов антиоксидантной защиты клетки и др. [6, 7]. Следует отметить низкую эффективность фармакологических подходов для коррекции токсического отёка лёгких при тяжёлых интоксикациях веществами, обладающими пульмонотоксическим действием [2, 4, 8, 9].

В 2019 г. коллективом автором (Башарин В.А., Чепур С.В., Щёголев А.В. и др.) был проведён анализ данных литературы по представленной проблеме и выдвинута гипотеза о том, что применение превентивной персонализированной стратегии, включающей проведение искусственной вентиляции лёгких с поддержанием положительного давления в конце выдоха, может быть эффективным подходом для коррекции токсического отёка лёгких [2].

Цель исследования состояла в экспериментальной оценке эффективности искусственной вентиляции лёгких с поддержанием положительного давления в конце выдоха у кроликов для коррекции токсического отёка лёгких, вызванного тяжёлой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4, обладающими пульмонотоксическим действием.

Методика

Экспериментальное исследование выполнено в два этапа. На первом этапе оценивали эффективность проведения ИВЛ, на втором – ИВЛ с ПДКВ для коррекции токсического отёка лёгких. В работе использовали кроликов-самцов породы Советская шиншилла, при проведении исследования соблюдали требования нормативно-правовых актов по работе с лабораторными животными. Для выведения животных из эксперимента им осуществляли внутривенное введение 10 % раствора лидокаина. Животных разделили на группы (в каждой группе $n=4$): Контроль; Интоксикация 1; «ИВЛ»; Интоксикация 2; «ПДКВ».

Статическую ингаляционную интоксикацию продуктами термодеструкции фторопласта-4 в концентрации соответствующей двум средним летальным (2 HLC_{50} , масса навески фторопласта-4 – 5,2 грамма) [9] проводили с контролем газовой смеси в ингаляционной камере во время воздействия. Концентрацию монооксида углерода и кислорода определяли при помощи портативного газоанализатора Автотест-02.02 (Мета, Россия). Определение концентрации перфторизобутилена проводили методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, с использованием газового хроматографа «Agilent GC 7890B», оснащенного автосамплером «GC Sampler 80» и масс-детектором «Agilent GC/MSD 5975C». Ввиду отсутствия стандартного образца содержание перфторизобутилена определяли методом полуколичественного анализа по калибровочной зависимости пентафторпропионовой кислоты.

Животные групп Интоксикация 1 и Интоксикация 2 после окончания воздействия дышали атмосферным воздухом.

Животных групп «ИВЛ» и «ПДКВ» через час после воздействия вводили в анестезию путём инфузии растворов тилетамина+золазепама (Золетил 100, Virbak, Франция, 15 мг/кг, внутривенно) и пипекурония бромидом (1 мг, внутривенно). После достижения седации и миорелаксации осуществляли интубацию трахеи (трубка № 2,5-3,0 с манжетой). Искусственную вентиляцию

лёгких проводили при помощи аппаратов ИВЛ Mindray SynoVent E3 (Китай) в режиме принудительной вентиляции с контролем по давлению. У кроликов группы «ИВЛ» вентиляцию осуществляли с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) – 0,3, давление поддержки – 14–16 см вод. ст., частота дыхания – 35–40×мин⁻¹. Кроликам группы «ПДКВ» начало вентиляции осуществляли с параметрами: FiO_2 – 0,3, положительное давление в конце выдоха – 5 см вод. ст., давление поддержки – 17–19 см вод.ст., частота дыхания – 35–40 мин⁻¹. В обоих случаях дыхательный объём составлял 20–25 мл, а минутный объём дыхания – 0,7–1,0 л/мин, что соответствовало физиологическим значениям для кроликов. Кроликам группы «ПДКВ» по мере снижения сатурации гемоглобина артериальной крови (SaO_2) ниже 90 % осуществляли увеличение ПДКВ на 2 см вод.ст., сохраняя заданный дыхательный объём.

Поддержание анестезии осуществляли инфузией тилетамина+золазепам (Золетил 100, Virbak, Франция, 5 мг×час/кг внутривенно при помощи инфузомата) и пипекурония бромид (0,5 мг внутривенно, при появлении спонтанного дыхания). Через 14 ч после воздействия выживших кроликов группы «ПДКВ» на фоне восстановления спонтанного дыхания экстубировали, после чего они дышали атмосферным воздухом (FiO_2 – 0,21).

Непосредственно перед воздействием (фон) и на протяжении 16 ч после воздействия у кроликов анализировали SaO_2 при помощи ветеринарного монитора Mindray uMEC12vet (Китай). Через 5 ч после воздействия выполняли анализ газового состава артериальной крови при помощи стационарного биохимического анализатора EasyStat (США). В качестве интегрального параметра рассчитывали PaO_2/FiO_2 (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе) [4]. Непосредственно перед воздействием (фон) и на пятом часу постинтоксикационного периода выполняли компьютерную томографию груди кроликов на компьютерном томографе Philips MX 16-slice (США). Всем животным перед воздействием (фон), выжившим животным на 7 сут после воздействия выполняли рентгенографическое исследование органов грудной клетки при помощи ветеринарного рентгеновского аппарата Sedecal Neovet F (Испания).

Полученные экспериментальные данные выражали в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$), показатели выживаемости – в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($S \pm x_s$). Для сравнения двух и более независимых групп использовали критерий Краскела–Уолиса и критерий

Ньюмана–Кейлса. Динамику гибели животных отражали в графике Каплана–Майера. Среднюю продолжительность жизни сравнивали при помощи критерия Гехана–Уилкоксона. О значимости различий между группами судили при уровне p менее 0,05.

Результаты

Воздействие на лабораторных животных продуктами термодеструкции фторопласта-4 не оказывало раздражающего действия. При анализе состава газовой смеси в ингаляционной камере определили перфторизобутилен, медиана концентрации которого составила 0,23 г/м³, монооксид углерода в концентрации 0,11 [0,09; 0,12] г/м³, кислород в концентрации – 20,8 [20,6; 20,9] %.

В течение первых 3–х ч после воздействия видимых проявлений интоксикации выявлено не было. Через 3 ч после ингаляции продуктов термодеструкции у кроликов групп Интоксикация 1, «ИВЛ» и Интоксикация 2 определили снижение SaO_2 . У кроликов, получавших в качестве лечения ИВЛ с ПДКВ (группа «ПДКВ»), SaO_2 была выше ($p < 0,05$) по сравнению с кроликами группы Интоксикация 2. В дальнейшем у кроликов групп Интоксикация 1, «ИВЛ» и Интоксикация 2 определили ещё большее снижение SaO_2 . За 30 мин до формирования летального исхода у животных SaO_2 была ниже 76 %.

У кроликов группы «ПДКВ» снижение SaO_2 до 90 % определили только через 6 ч после воздействия. Увеличение ПДКВ на 2 см вод. ст. (при сохранении заданного дыхательного объёма) приводило к нормализации SaO_2 (рис. 1, а/а).

Через 5 ч после воздействия всем кроликам осуществляли анализ газового состава артериальной крови. У кроликов групп Интоксикация 1 и Интоксикация 2 определили выраженную артериальную гипоксемию (снижение ($p < 0,05$) PaO_2/FiO_2) и гиперкапнию (увеличение ($p < 0,05$) pCO_2) по сравнению с контролем. У животных группы Интоксикация 2 определили снижение ($p < 0,05$) рН по сравнению с контролем. Применение ИВЛ (группа «ИВЛ») не способствовало нормализации PaO_2/FiO_2 . У кроликов, которым выполняли ИВЛ с ПДКВ (группа «ПДКВ») PaO_2/FiO_2 был ниже по сравнению с контролем, но выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы Интоксикация 2, изменений рН не выявлено (см. табл.).

После исследования газового состава артериальной крови кроликам выполняли компьютерную томографию груди. При проведении фонового исследования на компьютерных томограммах лёгких патологических изменений не выявлено.

У кроликов групп Интоксикация 1, Интоксикация 2 (томограммы на рисунке не приведены) на томограммах определили участки инфильтративных изменений легочной паренхимы за счёт альвеолярного отёка преимущественно справа в каудальных отделах. У кроликов группы «ИВЛ» на томограммах определили субтотальные инфильтративные изменения лёгочной паренхимы обоих лёгких. У кроликов группы «ПДКВ» на томограммах в каудальных отделах преимущественно справа определили локальные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» (рис. 2).

У кроликов № 1 и 4 (группа «ПДКВ») через 8 и 10 ч после воздействия, соответственно, определили снижение SaO₂, последующее увеличение ПДКВ на 2 см вод. ст. способствовало нормализации исследуемого параметра (рис. 1, б/б). Через 10 и 12 ч после воздействия у кроликов № 1 и 4 (группа «ПДКВ») произошло снижение сатурации, увеличение ПДКВ не способствовало нормализации состояния. Летальные исходы у кро-

ликов № 1 и 4 (группа «ПДКВ») произошли через 10,5 и 12,5 ч после воздействия (рис. 3).

Через 14 ч после воздействия на фоне восстановления спонтанного дыхания кроликов № 2 и 3 (группа «ПДКВ») экстубировали и перевели на самостоятельное дыхание (FiO₂-0,21). В ходе последующего наблюдения (через 15 и 16 ч после воздействия) было показано, что SaO₂ кроликов № 2 и 3 (группа «ПДКВ») не отличалась от фоновых значений (рис. 1, б).

Средняя продолжительность жизни кроликов группы Интоксикация 1 составила 4,5 [4,4; 4,7] ч. Применение ИВЛ (группа «ИВЛ») не приводило к увеличению средней продолжительности жизни животных (5,1 [4,6; 5,5] ч). В свою очередь применение ИВЛ с ПДКВ (группа «ПДКВ») приводило к увеличению (p=0,024) этого показателя по сравнению с кроликами группы Интоксикация 2 (рис. 3).

Выживаемость кроликов в группах Интоксикация 1, «ИВЛ» и Интоксикация 2 составила 0+25 %, а в группе «ПДКВ» – 50±29 %. В силу ограниченности

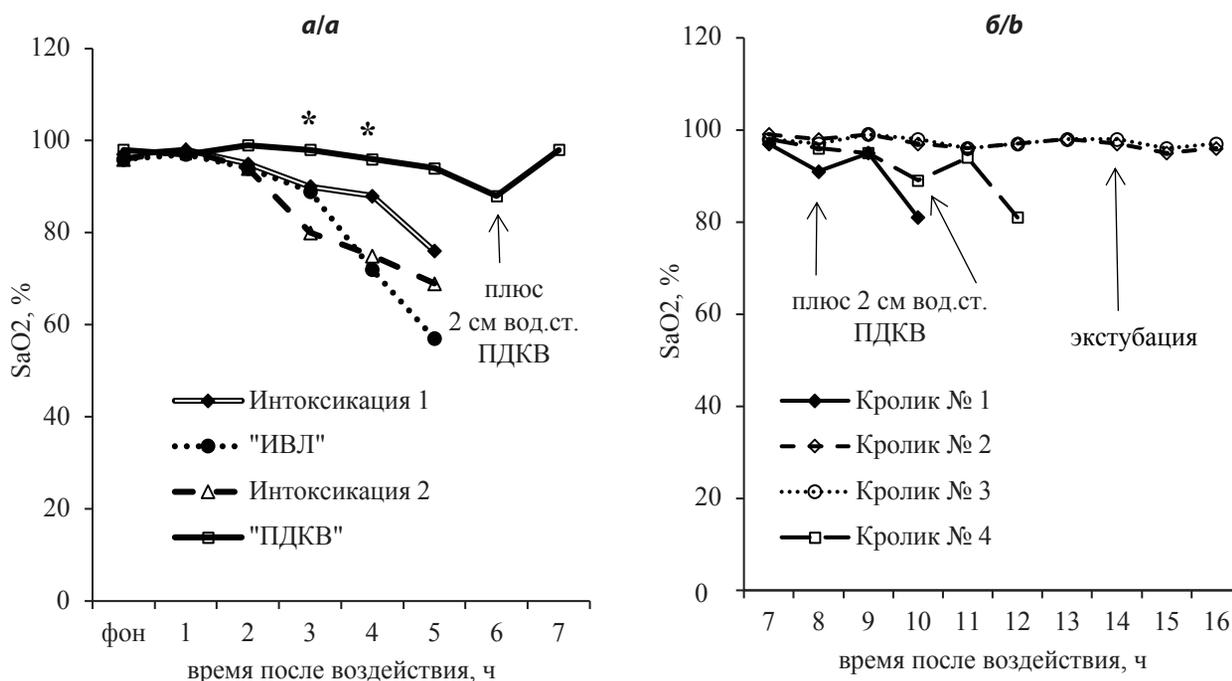


Рис. 1. Динамика сатурации гемоглобина артериальной крови.

а – динамика сатурации гемоглобина артериальной крови (SaO₂) кроликов после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀) на фоне проведения ИВЛ и ИВЛ с ПДКВ, % (Me); б – динамика SaO₂ кроликов группы «ПДКВ» с 7 ч после воздействия, % (абсолютные значения).

Fig. 1. Dynamics of hemoglobin saturation in arterial blood.

а – dynamics of arterial blood hemoglobin saturation (SaO₂) in rabbits after exposure to thermal degradation products of the fluoroplast-4 (2 HLC₅₀) against the background of ventilation and ventilation with PEEP, % (Me); б – dynamics of SaO₂ in rabbits of the «PEEP» group from 7 h after exposure, % (absolute values).

(по численности) выборки значимых различий по выживаемости между животными исследуемых групп получено не было (рис. 3).

За выжившими кроликами группы «ПДКВ» наблюдали в течение 7 сут, их состояние не отличалось от состояния животных группы Контроль. На 7 сут после воздействия SaO_2 составила 98 и 97 %, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – 358 и 372. При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявили умеренное усиление лёгочного рисунка за счёт сосудистого компонента, инфильтративных изменений не обнаружено (рис. 4).

Обсуждение

В выполненном экспериментальном исследовании продемонстрирована эффективность проведения ИВЛ с ПДКВ для коррекции состояния кроликов с токсическим отёком лёгких, вызванным интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4, обладающими пульмонотоксическим действием.

При анализе газовой смеси в ингаляционной камере определили перфторизобутилен, содержание которого соответствовало двум средним летальным концентрациям [9], содержание монооксида углерода – одной десятой средней летальной концентра-

ции для крыс [10]. Снижение содержания кислорода (до 20,6 %) не приводило к гипоксической гипоксии. Таким образом, тяжесть состояния животных была обусловлена в первую очередь ингаляционным воздействием перфторизобутилена, обладающего ацилирующим действием [5, 7].

Ингаляционное воздействие продуктов термодеструкции фторопласта-4, содержащих перфторизобутилен, приводило к формированию токсического отёка лёгких, первые проявления которого определили через 3 ч после воздействия (снижение SaO_2). При анализе компьютерных томограмм груди кроликов, не получавших лечение (группы Интоксикация 1 и Интоксикация 2) определили признаки, характерные для альвеолярной фазы токсического отёка лёгких. Накопление жидкости в просвете альвеол способствовало нарушению газообмена. Так, через 5 ч после воздействия у кроликов определили выраженную артериальную гипоксемию и гиперкапнию, сопровождающуюся респираторным ацидозом. Летальные исходы кроликов, не получавших лечение (группы Интоксикация 1 и Интоксикация 2) происходили с 4 по 6 ч после воздействия. Выявленные проявления свидетельствуют о крайне тяжёлой степени интокси-

Показатели газового состава артериальной крови кроликов через 5 ч после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀) на фоне проведения ИВЛ и ИВЛ с ПДКВ, (Ме [Q₁; Q₃])

Indicators of the gas composition of arterial blood of rabbits 5 hours after exposure to thermal degradation products of fluoroplast-4 (2 HLC₅₀) against the background of ventilation and ventilation with PEEP, (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Группа животных				
	Контроль ($\text{FiO}_2 - 0,21$)	Интоксикация 1 ($\text{FiO}_2 - 0,21$)	«ИВЛ» ($\text{FiO}_2 - 0,3$)	Интоксикация 2 ($\text{FiO}_2 - 0,21$)	«ПДКВ» ($\text{FiO}_2 - 0,3$)
pH	7,28 [7,24; 7,32]	7,22 [7,17; 7,24]	7,29 [7,25; 7,32]	7,19 [7,18; 7,21]**	7,31 [7,28; 7,33]
pCO ₂ мм рт. ст.	43 [40; 46]	56 [49; 61]*	47 [45; 51]	58 [52; 64]**	44 [41; 48]
pO ₂ мм рт. ст.	77 [73; 80]	62 [59; 66]*	50 [47; 54]*	40 [38; 42]**	76 [74; 79]
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	367 [351; 383]	295 [285; 314]*	167 [158; 180]*	190 [181; 198]**	253 [247; 262]*
Hct, %	36 [34; 37]	38 [37; 39]	38 [36; 39]	45 [43; 46]**	36 [35; 37]
HCO ₃ ⁻ , мм/л	22,9 [22,7; 23,1]	23,5 [22,1; 24]	23,1 [23; 23,4]	21,1 [20,7; 21,4]	23,1 [22,8; 23,2]
BEect, мм/л	-3,6 [-3,6; -3,4]	-1,9 [-2,3; -1,9]	-3,1 [-3,2; -2,8]	-2,3 [-2,7; -2]	-3,1 [-3,5; -3]

Примечание. * – различия значимы по сравнению с группой «ПДКВ», $p < 0,05$; # – различия значимы по сравнению с группой Контроль, $p < 0,05$; в каждой группе, $n = 4$.

Note. * – differences are significant compared to the «PEEP» group, $p < 0.05$; # – differences are significant compared to the Control group, $p < 0.05$; in each group, $n = 4$.

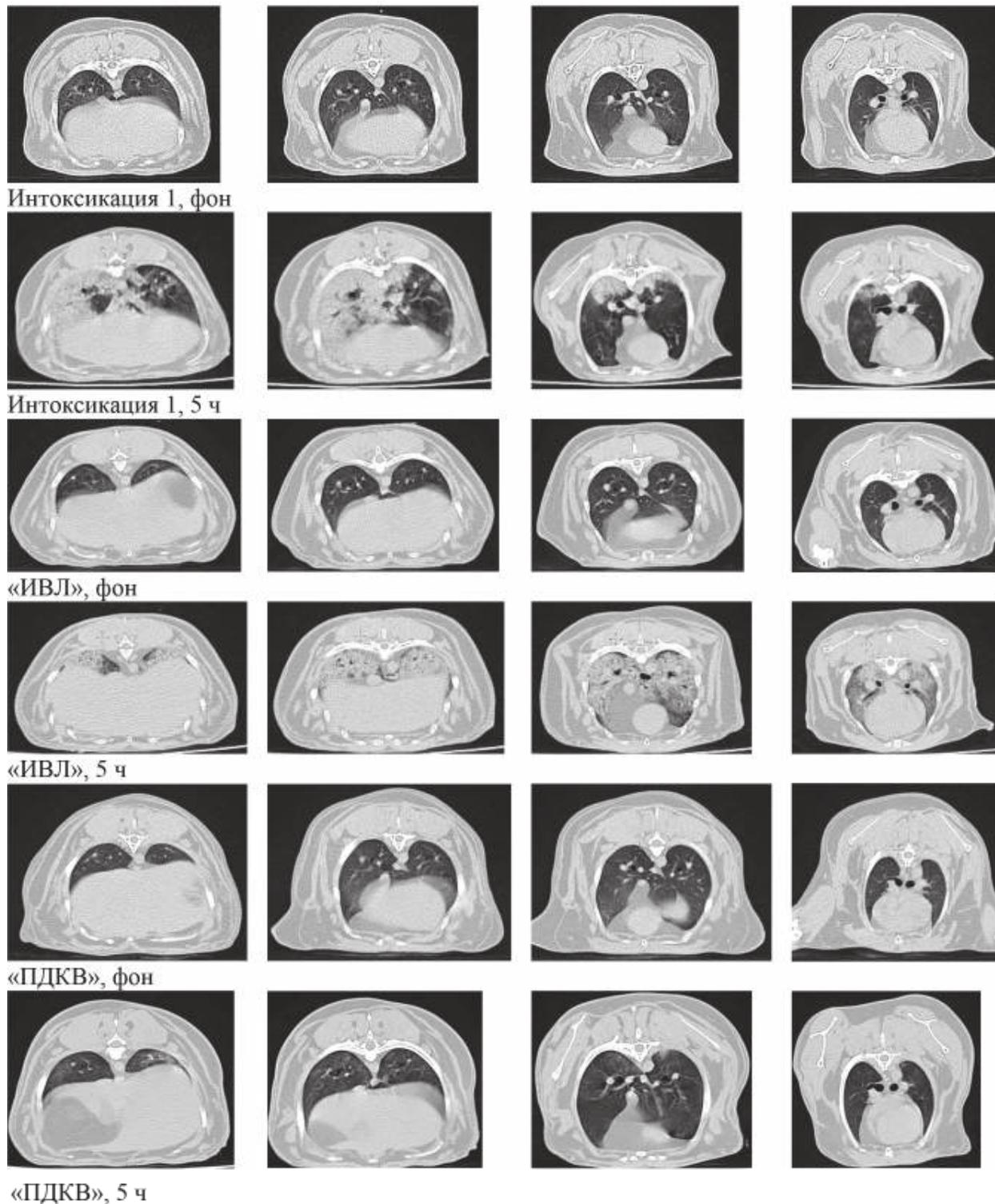


Рис. 2. Компьютерные томограммы груди кроликов в различные сроки после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀) на фоне проведения ИВЛ и ИВЛ с ПДКВ. «Фон» – компьютерные томограммы выполнены перед моделированием интоксикации.

Fig. 2. Computed tomograms of rabbit breasts at various times after exposure to thermal degradation products of fluoroplast-4 (2 HLC₅₀) against the background of ventilation and ventilation with PEEP. «Background» computed tomograms were performed before modeling intoxication.

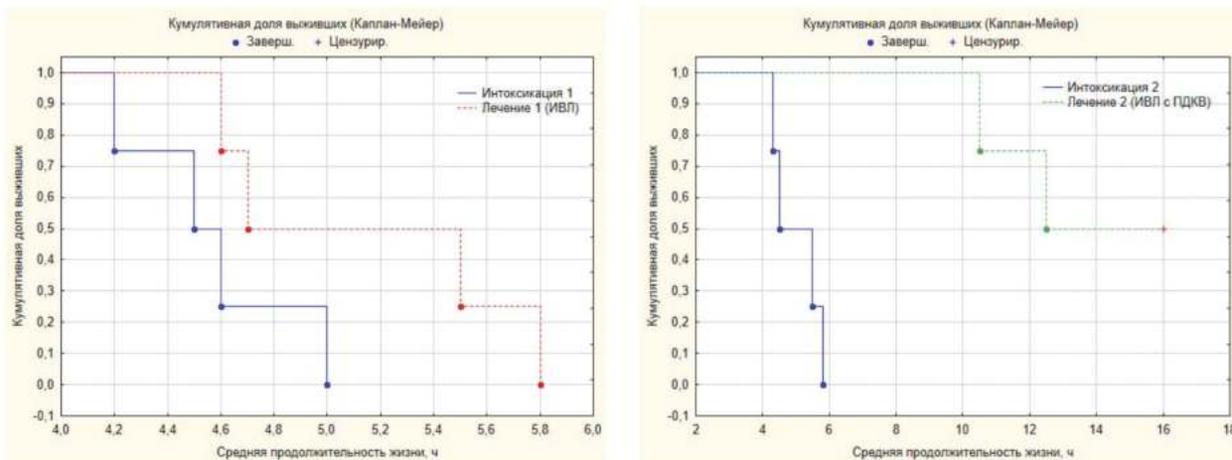


Рис. 3. Динамика гибели кроликов, на фоне применения ИВЛ и ИВЛ с ПДКВ после тяжёлой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀), ч, графики Каплана–Майера.

Fig. 3. Dynamics of rabbit death, against the background of the use of ventilators and ventilators with PEEP after severe intoxication with products of thermal degradation of fluoroplast-4 (2 HLC₅₀), hours, Kaplan–Mayer graphs.

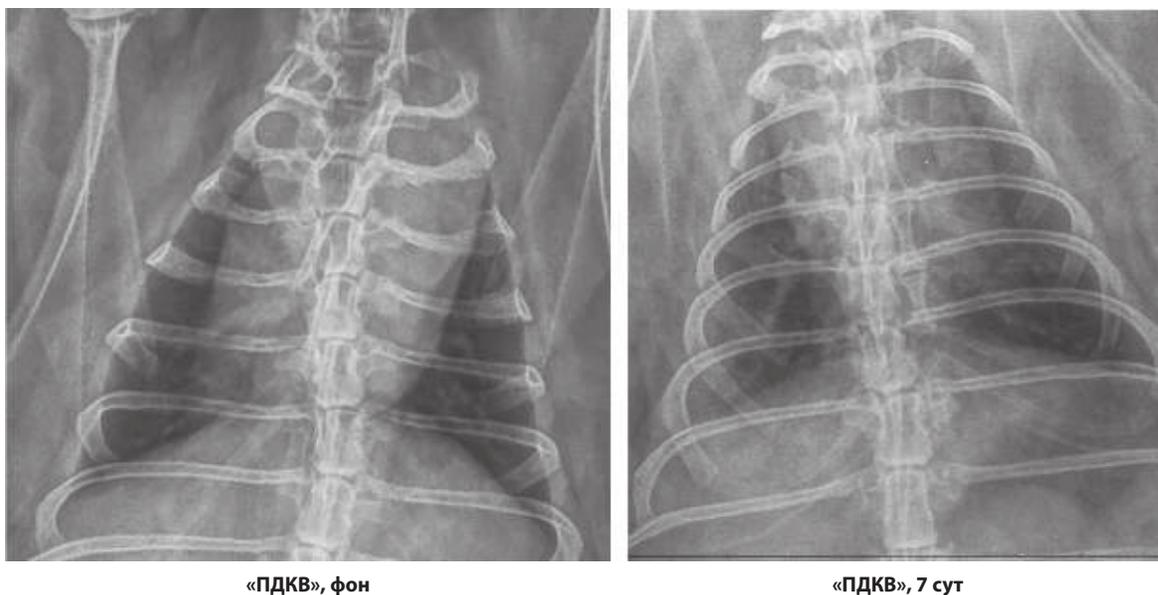


Рис. 4. Рентнограммы органов грудной клетки кролика в прямой проекции, получавшего ИВЛ с ПДКВ, на 7 сут после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (2 HLC₅₀).

Fig. 4. X-rays of the chest organs of a rabbit in direct projection, receiving ventilation with PEEP, for 7 days after exposure to thermal degradation products of fluoroplast-4 (2 HLC₅₀).

кации животных [4, 11]. В качестве ведущей причины летального исхода кроликов следует рассматривать центральное угнетение дыхания и кровообращения, вызванного артериальной гипоксемией и респираторным ацидозом [12].

Согласно данным литературы проведение респираторной поддержки может быть эффективным подходом для коррекции токсического отёка лёгких [2, 6], однако, экспериментальные подтверждения данного подхода весьма ограничены [13]. Поэтому в первую

очередь оценили эффективность проведения ИВЛ для коррекции токсического отёка лёгких.

В ходе исследований установили, что проведение ИВЛ без ПДКВ было не эффективно, поскольку определили схожую динамику снижения SaO_2 с животными, не получавшими лечение, через 5 ч после воздействия выявили признаки альвеолярного отёка (при проведении компьютерной томографии), артериальную гипоксемию и гиперкапнию. Различий по средней продолжительности жизни с кроликами, не получавшими лечение (группа Интоксикация 1), не обнаружили.

Проведение ИВЛ с ПДКВ обладало выраженным защитным эффектом. Так снижение SaO_2 выявили только через 6 ч после воздействия, а увеличение ПДКВ на 2 см вод. ст. (при сохранении заданного дыхательного объёма) способствовало нормализации оксигенации крови. При проведении компьютерной томографии груди у кроликов определили признаки только интерстициальной фазы отёка лёгких, без выраженных нарушений оксигенации, в то время как у кроликов, не получавших лечение, определили картину альвеолярной фазы отёка с признаками артериальной гипоксемии и гиперкапнии. Защитное действие ИВЛ с ПДКВ может быть связано с тем, что положительное давление в дыхательных путях приводит к увеличению давления в альвеолах, что, в свою очередь, создавая «заклинивающее» давление, препятствует избыточному притоку жидкости из интерстиция. Расправление коллабированных альвеол за счёт увеличения давления в дыхательных путях способствует увеличению альвеолярной вентиляции и улучшению газообмена [4, 13, 14]. Важно отметить, что защитный эффект был обусловлен именно поддержанием ПДКВ, в то время как проведение ИВЛ без ПДКВ было не эффективно.

Применение ИВЛ с ПДКВ способствовало увеличению ($p=0,024$) средней продолжительности жизни кроликов. Тем не менее, два кролика, получавших в качестве лечения ИВЛ с ПДКВ, погибли через 10,5 и 12,5 ч. По-видимому, защитного действия ПДКВ было недостаточно на фоне манифестации токсического отёка лёгких при крайне тяжёлой степени интоксикации. В тоже время два других кролика выжили и у них на 7 сут после воздействия нарушений газообмена и патологических изменений в лёгких не выявили. Можно предположить, что устойчивость этих кроликов обусловлена защитным действием ПДКВ на фоне которого достигнуты изменения функционально состояния, достаточные для поддержания жизнедеятельности в условиях прогрессирования токсического

отёка лёгких при крайне тяжёлой степени интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4, содержащими перфторизобутилен.

Заключение

Применение ИВЛ с ПДКВ эффективно для коррекции токсического отёка лёгких у кроликов, вызванного крайне тяжёлой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4, содержащими перфторизобутилен, причём защитное действие обусловлено именно созданием положительного давления в конце выдоха. Применение ИВЛ с ПДКВ может быть эффективным подходом для лечения токсического отёка лёгких различного генеза.

Литература

(п.п. 5; 7; 8; 13; 14 см. References)

1. Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С. и др. *Токсикология пульмонотоксикантов*. СПб.: ООО Издательство «Левша. Санкт-Петербург»; 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46214467>
2. Башарин В.А., Чепур С.В., Щёголев А.В., Харитонов М.А., Толкач П.Г., Юдин М.А. и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отёка, вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ. *Военно-медицинский журнал*. 2019; (11): 26-32. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41344935>
3. Тришкин Д.В., Чепур С.В., Толкач П.Г., Башарин В.А., Чубарь О.В., Гоголевский А.С. и др. Пульмонотоксичность продуктов горения синтетических полимеров. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 38(4): 114-20. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180415>
4. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Ерёмченко А.А., Заблотских И.Б. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5-39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
6. Чепур С.В., Чубарь О.В., Халимов Ю.Ш., Акимов А.Г., Храпов К.Н., Юдин М.А. и др. *Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации*. ГВМУ МО РФ; 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45591592>
9. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В., Потапов П.К., Сизова Д.Т., Димитриев Ю.В. Оценка эффективности седативных препаратов для коррекции токсического отёка лёгких у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза фторопласта-4. *Успехи современной биологии*. 2021; 141(1): 32-9. <https://doi.org/10.31857/S0042132421010245>
10. Завирский А.В., Зацепин В.В., Башарин В.А., Толкач П.Г., Мешков С.А. Экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2020; (21): 11-22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43804821>
11. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3(6): 5-6. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9>

12. Зверев М.И., Анестиади М.Я. *Токсический отёк лёгких*. Ред. М.В. Бочкарёв. Кишинёв: «Штиинца». 1981.

References

- Basharin V.A., Chepur S.V., Tolkach P.G., Vengerovich N.G., Nikiforov A.S., Yudin M.A., et al. *Toxicology of pulmonotoxicants. [Toksikologiya pul'monotoksikantov]*. Saint-Petersburg: ООО Izdatel'stvo «Levsha. Sankt-Peterburg», 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46214467> (in Russian)
- Basharin V.A., Chepur S.V., Shchegolev A.V., Kharitonov M.A., Tolkach P.G., Yudin M.A., et al. The role and place of respiratory support in treatment regimens for acute pulmonary edema caused by inhalation exposure to toxic substances. *Voennomeditsinskii zhurnal*. 2019; 340(11): 26-32. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41344935> (in Russian)
- Trishkin D.V., Chepur S.V., Tolkach P.G., Basharin V.A., Chubar O.V., Gogolevskiy A.S., et al. Pulmonotoxicity of synthetic polymers combustion products. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2018; 38(4): 114-20. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180415> (in Russian)
- Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., Vlasenko A.V., Eremenko A.A., Zabolotskiy I.B., et al. Diagnostics and intensive therapy of respiratory failure in those affected by poisonous and highly toxic substances at the stages of medical evacuation. *[Metodicheskie rekomendatsii po terapii dykhatel'noi nedostatochnosti u porazhennykh otravlyayushchimi i vysokotoksichnymi veshchestvami na etapakh meditsinskoi evakuatsii]*. GNII VM MO RF. Saint-Petersburg: 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45591592> (In Russian)
- Patocka J. Perfluoroisobutene: poisonous choking gas. *Mil. Med. Sci. Lett.* 2019; 88(3): 98-105. <https://doi.org/10.31482/mmml.2019.006>
- Chepur S.V., Chubar O.V., Khalimov Yu.Sh., Akimov A.G., Khrapov K.N., Yudin M.A., et al. Methodological recommendations for the treatment of respiratory failure in those affected by poisonous and highly toxic substances at the stages of medical evacuation. *[Metodicheskie rekomendatsii po terapii dykhatel'noi nedostatochnosti u porazhennykh otravlyayushchimi i vysokotoksichnymi veshchestvami na etapakh meditsinskoi evakuatsii]*. GNII VM MO RF. Saint-Petersburg: 2016. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45591592> (In Russian)
- Zhang Y.L., Fan L., Xi R., Zhonghua M., Dan S., Ding D., et al. Lethal concentration of perfluoroisobutylene induced acute lung injury in mice mediated via cytokins storm, oxidative stress and apoptosis. *Inhal. Toxicol.* 2017; 29(6): 255-65. <https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1357772>
- Holmes W.W., Keyser B.M., Paradiso D.C., Radharaman R., Devon K.A., Betty J.B., et al. Conceptual approaches for treatment of phosgene inhalation-induced lung injury. *Toxicol. Lett.* 2016; 244: 8-20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.010>
- Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V., Potapov P.K., Sizova D.T., Dimitriev Yu.V. Evaluation of the effectiveness of sedative medicals for the correction of toxic pulmonary edema during intoxication products of pyrolysis of fluoroplast-4. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2021; 141(1): 32-9. <https://doi.org/10.31857/S0042132421010245> (In Russian)
- Zavirsky A.V., Zatsepina V.V., Basharin V.A., Tolkach P.G., Meshkov S.A. Experimental model of combined radiation-chemical injury after exposure of x-ray radiation and intoxication by carbon monoxide. *Medline.ru. Rossiyskii biomeditsinskii zhurnal*. 2020; (21): 11-22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43804821> (In Russian)
- Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; 3(6): 7-9. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-6-7-9> (in Russian)
- Zverev M.I., Anestiadi M.Ya. *Toxic pulmonary edema. [Toksicheskiy otok lyogkikh]*, ed. M.V. Bochkaryov. Kishinyov: «Shtiinca». 1981. (in Russian)
- Mistry S., Scott T.E., Jugg B.J., Rosi P., Sina S., Declan G.B. An in-silico porcine model of phosgene-induced lung injury predicts clinically relevant benefits from application of continuous positive airway pressure up to 8 h post exposure. *Toxicol Lett.* 2024; 391: 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.12.005>
- Graham S., Fairhall S., Rutter S., Philippa A., Rachel R., Adam S. et al. Continuous positive airway pressure: an early intervention to prevent phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol. Lett.* 2018; 293: 120-6. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.11.001>

Сведения об авторах:

Башарин Вадим Александрович, доктор мед. наук, проф., начальник каф. военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: basharin1@mail.ru;

Чепур Сергей Викторович, доктор мед. наук проф., начальник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины», e-mail: svch-spb@mail.ru;

Щёголев Алексей Валерианович, доктор мед. наук проф., начальник каф. военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: alexeischegolev@gmail.com;

Харитонов Михаил Анатольевич, доктор мед. наук проф., 1 каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: micjull1@yandex.ru;

Толкач Павел Геннадьевич, доктор мед. наук, зам. начальника каф. военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: pgtolkach@gmail.com;

Ярошенко Дмитрий Михайлович, адъюнкт каф. военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: yaroshenko-spb@yandex.ru;

Арсентьев Леонид Вадимович, канд. мед. наук, преподаватель каф. и клиники военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: arsentevlvmd@gmail.com;

Грачёва Галина Юрьевна, ветеринарный врач-реаниматолог, «Ветеринарная клиника онкологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова», e-mail: grachevaicuvet@mail.ru;

Илатовская Юлия Дмитриевна, ветеринарный врач-реаниматолог, «Ветеринарная клиника онкологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова», e-mail: yulia.icu@mail.ru