

МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019
УДК [616.2-002.2-02:615.917]-037

Вероятностная прогнозная математическая модель хронических респираторных состояний для снижения риска инвалидизации при отравлении веществами пульмонотоксического действия

ВЕНГЕРОВИЧ Н.Г., доктор медицинских наук, капитан медицинской службы¹
ЮДИН М.А., доктор медицинских наук, доцент, подполковник медицинской службы
(гпнпимт_15@mail.ru)¹
КОНШАКОВ Ю.О., капитан медицинской службы²
ЧЕПУР С.В., профессор, полковник медицинской службы (svch@mail.ru)¹
ИВАНОВ И.М., кандидат медицинских наук, майор медицинской службы¹

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург; ²1602-й Военный клинический госпиталь, г. Ростов-на-Дону

На экспериментальной модели отравления крыс фосгеном тяжелой степени (однократное введение в токсодозе 1 LC_{50} – 3,92 мгхмин/л) исследованы показатели респираторной системы и гистопатологические изменения паренхимы легких. Установлено, что через 45 сут после воздействия фосгеном у половины выживших животных формируется комплекс стойких физиологических, функциональных и структурных изменений, синдромосходных с хроническим респираторным состоянием (J68.4 МКБ-10). Методом математического анализа установлены основные независимые предикторы из числа лабораторно-функциональных показателей в острый период отравления пульмонотоксикантом (6 ч), на основе которых разработана модель прогнозирования вероятности формирования хронических респираторных состояний у отравленных животных как последствий острого отравления фосгеном тяжелой степени. Показано, что увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови на 25% определяет вероятность возникновения отдаленных последствий более чем 0,95. Полученная математическая модель позволяет спрогнозировать характеристики потока пораженных, нуждающихся в средствах экстренной медицинской профилактики хронических респираторных состояний при оказании медицинской помощи в острый период отравления пульмонотоксикантами.

Ключевые слова: пульмонотоксиканты, фосген, антиоксидантная активность, хроническое респираторное состояние, регрессионный анализ.

Vengerovich N.G., Yudin M.A., Konshakov Yu.O., Chepur S.V., Ivanov I.M. – Probabilistic predictive mathematical model of chronic respiratory conditions to reduce the risk of disability in case of poisoning with substances with a pulmonotoxic effect. In the experimental model of poisoning of rats with phosgene of severe degree (single administration in Tox dose 1 of L_{50} – 3.92 mg×min/l), the parameters of the respiratory system and histopathological changes of the lung parenchyma were investigated. It was established that 45 days after exposure to phosgene, half of the surviving animals formed a complex of persistent physiological, functional, and structural changes in the syndrome of the syndrome and the chronic respiratory state (J68.4 ICD-10). The main independent predictors from the number of laboratory and functional parameters in the acute period of pulmonary toxicant poisoning (6 hours) were established by the method of mathematical analysis, on the basis of which a model was developed to predict the likelihood of chronic respiratory states in poisoned animals as consequences of severe phosgene poisoning. It is shown that an increase in the concentration of lipid peroxidation products in the blood plasma by 25% determines the likelihood of late effects of more than 0.95. The obtained mathematical model will allow predicting the characteristics of the flow of affected, in need of emergency medical prevention of chronic respiratory conditions in the provision of medical care in the acute period of pulmonary toxicity poisoning.

Ключевые слова: pulmonary toxicants, phosgene, antioxidant activity, chronic respiratory status, regression analysis.



Поражения дыхательной системы веществами пульмонотоксического действия возможны как в боевой обстановке при применении противником *отравляющих веществ (ОВ)* [9], взрывах и авариях [1], так и в повседневной деятельности при нарушении требований к хранению, транспортировке, погрузке и выгрузке ракетного вооружения, обслуживанию емкостей с ядовитыми техническими жидкостями и аварийными химически опасными веществами, а также при пожарах [2]. Простота синтеза ОВ пульмонотоксического действия из доступных для продажи прекурсоров не исключает их использования в химическом терроризме [7]. Эти данные подкреплены многочисленными эпизодами использования снарядов, снаряженных хлором и аммиаком, противоборствующими сторонами в период военных действий на территории Сирийской Арабской Республики, Ирака и Ирана в 2013–2017 гг. [5, 9].

Поражающее действие большинства промышленных ОВ пульмонотоксического действия в острый период характеризуется раздражением верхних дыхательных путей, развитием бронхоспазма и дыхательной недостаточности. В тяжелых случаях отравлений развивается токсический отек легких, гибель пораженных наступает через 2–3 сут в результате острой дыхательной недостаточности [3].

Для лечения токсических поражений органов дыхания в острый период отравлений веществами пульмонотоксического действия применяют схемы терапии на основе комплекса средств, оказывающих бронходилатирующее, противовоспалительное, антиоксидантное действие и способствующих выведению жидкости из интерстиция и альвеолярных пространств [4]. Однако, несмотря на раннее проведение данных мероприятий, к 30–60-м суткам после отравления сохраняется высокий риск формирования поздних осложнений острых поражений веществами пульмонотоксического действия [6]. Особенности их патогенеза остаются неизученными, однако большинство авторов указывают на первостепенную роль процессов оксидативного стресса.

Данные клинических наблюдений пораженных после отравления пульмонотоксикантами свидетельствуют о высокой вероятности осложнений, в результате которых легочная паренхима замещается соединительной тканью. Подобные проявления соотносятся с хроническими респираторными состояниями (ХРС) – J68.4 МКБ-10, морфологический субстрат которых представлен диффузной эмфиземой, облитерирующими бронхиолитом и фиброзом легких, которые рассматривают в качестве основных причин хронической дыхательной недостаточности и инвалидизации пораженных. Вследствие этого особенности оказания медицинской помощи больным токсикологического профиля предусматривают проведение мероприятий по профилактике осложнений интоксикации, сопряженных с цитолитическими и фиброзирующими изменениями непосредственно в острый период отравления, когда эффективность подобных мер высока.

Создание диагностических критериев прогнозирования вероятности поздних респираторных осложнений позволяет на этапах медицинской эвакуации выделить группу пострадавших, нуждающихся в средствах экстренной профилактики развития ХРС при оказании медицинской помощи в острый период отравления пульмонотоксикантами, что минимизирует количество случаев инвалидизации и сократит сроки стационарного лечения, а также потребность в медицинской реабилитации.

Цель исследования

На основании клинико-лабораторных показателей острого периода отравления фосгеном тяжелой степени в эксперименте обосновать модель прогноза вероятности хронических респираторных состояний.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 180 белых нелинейных крысах-самцах массой 200–240 г (питомник Рапполово, Ленинградская область), содержавшихся в стандартных условиях вивария. На проведение экспериментальных исследований получено заключение локального



комитета по этике биомедицинских исследований.

Моделирования ХРС осуществляли путем статического ингаляционного введения фосгена в токсодозе 1 LC₅₀ (3,92 мг×мин/л). Для подтверждения респираторных осложнений исследовали показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и гистопатологические изменения в легких через 45 сут после отравления.

На этапе разработки статистической модели прогнозирования ХРС после острого отравления фосгеном тяжелой степени в качестве предикторов использовали показатели антиоксидантной системы (общей антиокислительной активности и концентрации продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови) и показатели ФВД. Измерение всех показателей проводили через 6 ч после острого отравления пульмонотоксикантом. Определение общей антиокислительной активности по ингибираванию окисления твина-80 проводили по методу Л.П.Галактионовой (1998). Определение продуктов перекисного окисления липидов определяли по методу В.Б.Гаврилова (1987) в teste с тиобарбитуровой кислотой (ТБК).

Измерение показателей ФВД проводили с использованием плетизографа «ecgTUNNEL» (Emka Technologies, Франция) при размещении крыс внутри камеры в удерживающих устройствах через 6 ч и спустя 45 сут после отравления фосгеном. Фиксировали частоту дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания, время выдоха, предельную объемную скорость выдоха и время релаксации, которые сравнивали с исходными значениями.

Для получения образцов морфологического материала легочной ткани крыс выводили из эксперимента методом декапитации с предварительной перевязкой трахеи для исключения заброса крови в трахеобронхиальное дерево. Легочную ткань исследовали на 45-е сутки после воздействия пульмонотоксикантов. Для изучения выбирали участок левого легкого, включающий как прикорневую, так и периферическую паренхиму. Препараты готовили по общепринятой методике с фиксацией в 10% нейтральном формаль-

лине и обезвоживанием в спирте. Далее ткань легкого заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Морфологические исследования проведены при участии научных сотрудников ГНИИ ВМ МО РФ О.О.Владимировой и И.И.Алексеевой, за что авторы выражают им глубокую благодарность.

При разработке математической модели прогнозирования применяли методику бинарной логистической регрессии. Проверку предикторов на зависимость для включения в модель проводили с применением факторного анализа. Выделение главных факторов проводили с использованием критерия собственных чисел Кайзера. Для оценки взаимосвязи каждого фактора с зависимой переменной применяли критерий V Крамера. Значимость коэффициента регрессии для соответствующего предиктора регрессионной модели определяли с помощью теста Вальда.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью пакета Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистическим критерием этой величины принимали нулевую гипотезу. Проводили проверку нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения центральных параметров связанных выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона или Краскела–Уоллиса. Дескриптивные статистики представлены как медиана и интерквартильная широта – Med [Q25; Q75].

Результаты и обсуждение

С целью экспериментального обоснования модели ХРС проводили оценку изменений ФВД и изменений структуры ткани легких через 45 сут после острого отравления фосгеном тяжелой степени. Выживаемость животных для данной модели на 45-е сутки составила 53,2%. Максимум летальности отмечали в период 1–2 сут от момента поражения (40%).



Спустя 45 сут у выживших животных регистрировали статистически значимое снижение пиковой объемной скорости выдоха на 15% в сравнении с показателями интактных животных (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствовали о нарушении проходимости терминальных бронхов за счет обструктивного компонента у животных опытной группы. Также отмечали внутригрупповую неоднородность значений предельной объемной скорости выдоха в виде бимодального распределения. При этом первый максимум был сосредоточен в пределах доверительного интервала среднего показателя интактных животных, второй определялся гораздо ниже и соответствовал тем животным, у которых сформировались функциональные и морфологические признаки ХРС (до 50%).

Паренхима легких у животных данной подгруппы через 45 сут после отравления фосгеном в токсодозе 1 LC_{t₅₀} характеризовалась выраженной неравномерной воздушностью с чередованием множественных фокусов панцинарных эмфизем и крупных зон ателектаза с фиброзированием в отдельных очагах (см. рисунок – А, Б, на с. 4 вклейки). Отмечали наличие перибронхиального и паравазального интерстициального отека разной степени выраженности. В просвете отдельных альвеол сохранялся серозный экссудат преимущественно без клеточных элементов (см. рисунок – В). Большинство альвеолярных перегородок вы-

глядели утолщенными за счет клеточного инфильтрата или отека интерстициальной соединительной ткани (см. рисунок – Г). Просвет части крупных бронхов был сужен за счет разрастания перибронхиальной лимфоидной ткани. Регистрировали фокальные истончения эпителиальной выстилки, выход лимфоцитов в просвет бронхов, в которых также обнаруживали мелкие пристеночные скопления нейтрофилов и макрофагов с гранулами гемосидерина.

Таким образом, через 45 сут после отравления крыс фосгеном в токсодозе 1 LC_{t₅₀} у половины выживших животных был сформирован ХРС в виде комплекса стойких физиологических, функциональных и морфологических изменений. Неинвазивным критерием диагноза служило статистически значимое снижение предельной объемной скорости выдоха ниже доверительного интервала среднего значения интактной группы.

На втором этапе исследования разрабатывали математическую модель прогноза вероятности развития ХРС по клинико-лабораторным показателям острого периода отравления крыс фосгеном. Определяли наиболее сильно связанные с переменной отклика предикторные переменные для их дальнейшего включения в математическую модель. В результате отбора и комбинации этих показателей были получены коэффициенты регрессии, характеризующие вероятность развития поздних респираторных осложнений в зависимости

Таблица 1

Динамика показателей ФВД через 45 сут после отравления крыс фосгеном в токсодозе 1 LC_{t₅₀}, Med [Q25;Q75], n=20

Параметр ФВД	Контроль (интактная группа)	Опыт (отравление фосгеном)
Время выдоха, мс	198,1 [174,7;228,5]	215,1 [205,5;264,2]
Предельная объемная скорость выдоха, мл/с	27,5 [26,0;31,4]	23,8 [17,3;27,45]*
Дыхательный объем, мл	2,05 [1,9;2,3]	1,9 [1,8;2,1]
Время релаксации, мс	90,7 [78,7;119,8]	93,0 [77,2;102,4]
Минутный объем дыхания, мл	355,7 [332,1;368,5]	339,7 [314,7;367,9]
Частота дыхания в минуту	162,6 [142,7;178,1]	173,5 [153,5;206,7]

Примечание. *Различие с соответствующим показателем интактной группы статистически значимо, p<0,05.



сти от значений функционального и лабораторного обследования в острый период отравления фосгеном тяжелой степени. Переменной отклика считали функционально и морфологически подтвержденное ХРС – бинарную категориальную переменную «болен – не болен».

В качестве потенциальных предикторов выступали показатели ФВД и биохимические маркёры оксидативного стресса, фиксируемые у животных через 6 ч после острого отравления фосгеном в токсодозе 1 LC₅₀ (табл. 2).

Для включения в математическую модель были выделены 8 потенциальных предикторных переменных. Сравнивая изменения показателей в острый период отравления фосгеном, можно говорить о выраженному отклонении характеристик активности свободнорадикальных процессов. В этот срок отмечали статистически значимое в 2–3 раза увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в плазме крови и снижение общей антиоксидантной активности в 1,7 раза. Проявления дыхательной недостаточности в острый период отравления крыс фосгеном характеризовались одышкой, снижением дыхательного и минутного объемов в 1,2 и 2,5 раза соответственно.

Для сокращения количества предикторов и повышения качества модели группа независимых переменных была подвергнута процедуре факторного анализа. Его цель состояла в выявлении комплексных факторов, наиболее полно объясняющих наблюдаемые связи между независимыми потенциальными переменными, полученными в результате эксперимента. Для оценки взаимосвязи каждого фактора с зависимой переменной использовали критерий V Крамера (табл. 3).

При анализе полученных данных было отобрано два фактора с собственными значениями больше 1. Первый фактор объясняет 69,22% суммарной дисперсии, второй фактор – 14,11%. После оценки факторной нагрузки выявлено, что фактор 1 включает в себя показатели ФВД, фактор 2 – показатели оксидативного стресса.

Переменные со значением критерия V Крамера более 0,8, согласно рекомендациям L.Rea & R.Parker [8], считали наиболее сильно связанными с риском возникновения ХРС, что позволило включить в регрессионную модель по одному показателю от каждого фактора (дыхательный объем и уровень

Таблица 2

Изменение показателей ФВД и антиоксидантной активности через 6 ч после отравления крыс фосгеном в токсодозе 1 LC₅₀, Med [Q25;Q75], n=30

Предикторная переменная	Интактные значения	После отравления фосгеном
Время выдоха, мс	182,3 [168,2;209,8]	159,6 [128,7;179,3]
Предельная объемная скорость выдоха, мл/с	16,7 [14,7;19,9]	18,9 [15,5;21,3]
Дыхательный объем, мл	1,6 [1,4; 1,7]	1,3 [1,2;1,4]*
Время релаксации, мс	101,0 [92,2;119,5]	59,2 [47,7;75,1]*
Минутный объем дыхания, мл	265,6 [229,9;295,8]	195,5 [159,6;209,3]*
Частота дыхания в минуту	170,2 [157,4;188,7]	186,3 [148,1 ;248,4]*
Концентрации ТБК-активных продуктов в плазме крови, мкмоль/л	1,5 [1,2;1,8]	3,9 [3,5;4,6]*
Общая антиоксидантная активность в плазме крови, %	51,2 [45,1;53,7]	31,5 [24,1;35,2]*

Примечание. *Различие с соответствующим интактным значением статистически значимо, p<0,05.



Таблица 3

Результаты факторного анализа потенциальных предикторных переменных

Фактор	Доля суммарной дисперсии, %	Факторная нагрузка	Значение критерия V Крамера
1	69,22	Время выдоха, мс	0,7
		Предельная объемная скорость выдоха, мл/с	0,7
		Дыхательный объем, мл	0,8
		Минутный объем дыхания, мл	0,7
		Частота дыхания в минуту	0,7
		Время релаксации, мс	0,63
2	14,11	Концентрации ТБК-активных продуктов в плазме крови, мкмоль/л	0,87
		Общая антиоксидантная активность в плазме крови, %	0,79

концентрации ТБК-активных продуктов в плазме крови). Точность прогноза, которая достигалась при использовании данных переменных, составила 85%. Вероятность наступления события для некоторого случая (P) рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^z},$$

где $z = 20,36 + (-3,37x_1) + (-4,43x_2)$; x_1 — показатель дыхательного объема, мл; x_2 — концентрация ТБК-активных продуктов в плазме крови, мкмоль/л; e — число Эйлера — 2,71828.

Проверка адекватности данной модели на основе логистической регрессии выполнена в контролльном эксперименте при исследовании развития ХРС у 40 животных, выживших после отравления фосгеном в токсодозе 1 LC₅₀. Установлено, что увеличение ТБК-активных продуктов в плазме крови на 25% приводит к риску возникновения ХРС более чем в 95%. Изменения дыхательного объема влияет в меньшей степени, но также увеличивает риск развития отдаленных последствий. Отклонение вероятности прогнозируемой величины развития ХРС от фактического составило 11%.

Заключение

В результате проведенных экспериментов установлены особенности развития ХРС после отравления крыс модельным пульмонотоксикантом (фосген) в токсодозе 1 LC₅₀, а также разработана математическая модель прогнозирования вероятности развития ХРС на примере стойких интерстициальных и бронхиальных изменений легочной ткани в зависимости от функционально-лабораторных показателей в острый период отравления фосгеном.

Новизной исследования служит включение в модель маркёров оксидативного стресса, что подтверждает предположения о важности процессов свободнорадикального окисления в патогенезе отравлений пульмонотоксикантами и их роли в формировании отдаленных последствий. Очевидно, что поиск медицинских средств защиты с антиоксидантным и антигипоксантным профилями действия и их раннее применение в острый период отравления фосгеном должно уменьшить выраженность и риск развития ХРС у пострадавших, что может оптимизировать тактику оказания медицинской помощи при отравлении веществами пульмонотоксического действия.



Полученные в работе результаты целесообразно использовать при исследовании эффективности фармакологи-

ческих препаратов, применяемых в острый период отравления пульмонотоксикантами.

Литература

1. Акимов А.Г., Гайдук С.В., Халимов Ю.Ш. и др. Медицинские последствия химических аварий и катастроф, сопровождающихся выбросом хлора и аммиака // Материалы 3-го Азиатско-Тихоокеанского конгресса по военной медицине. — 2016. — С. 98–99.
2. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Маркизова Н.Ф. и др. Химические вещества как поражающий фактор пожаров // Воен.-мед. журн. — 2015. — Т. 336, № 1. — С. 22–28.
3. Медицинская токсикология. Национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова // ГЭОТАР-Медиа. — 2014. — 928 с.
4. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуа-

ции: Метод. реком. утв. нач. ГВМУ МО РФ. — М., 2016. — 55 с.

5. Armaments disarmament and international security SIPRI Yearbook // Stockholm International Peace Research Institute. — 2018. — 584 p.

6. Lee J.J., Miller J.A., Basu S. et al. Building predictive in vitro pulmonary toxicity assays using high-throughput imaging and artificial intelligence // Archives of Toxicology. — 2018. — Vol. 92, N 6. — P. 2055–2075.

7. Nadjafi M., Hamzeh S. Knowledge and Attitude of Iranian Red Crescent Society Volunteers in Dealing with Chemical Attacks // Bulletin of Emergency And Trauma. — 2017. — Vol. 5, N 2. — P. 122–128.

8. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). — San Francisco: Jossey-Bass. — 2014. — 360 p.

9. The SAGE Encyclopedia of War: Social Science Perspectives. — Tufts University, USA. — 2017. — 2104 p.

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ

Начальник Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации **Дмитрий Тришкин** провел в Зале управления имени Г.К.Жукова Национального центра управления обороной РФ селекторное совещание с руководящим составом медицинской службы Вооруженных Сил РФ.

В мероприятии участвовали начальники медицинских служб военных округов и флотов, руководители центральных военно-медицинских организаций.

После вступительного слова начальника ГВМУ МО РФ доклад об итогах работы военно-медицинских организаций центрального подчинения в период новогодних праздников и о планируемых в текущем году мероприятиях по снижению смертности военнослужащих от заболеваний представил врио начальника 1-го управления ГВМУ МО РФ полковник медицинской службы **Сергей Сушильников**.

Результаты работы медицинских служб военных округов по оказанию медпомощи в праздничные дни доложили в своих выступлениях начальники медицинских служб Южного и Центрального военных округов полковники медицинской службы **Сергей Папко** и **Анатолий Калмыков**, а также врио начальников медицинских служб Восточного, Западного военных округов и Северного флота полковник медицинской службы **Алексей Виноградов**, подполковники медицинской службы **Иван Дорошков** и **Сергей Кузнецов**.

Итоги совещания подвел в своем выступлении начальник ГВМУ МО РФ Дмитрий Тришкин, уделивший особое внимание ведению пациентов с пневмониями, строгому соблюдению алгоритмов лечения, введению дополнительных нормативов терапии этой категории больных. Он рассказал также о предстоящих мероприятиях с участием медицинской службы ВС РФ.

Департамент информации и массовых коммуникаций

Министерства обороны Российской Федерации, 16 января 2019 г.

https://function.mil.ru/news_page/country/more.htm?id=12212366@egNews