

УДК 615.099.08

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Проявления токсического отека легких при респираторной поддержке (экспериментальное наблюдение)

Д.М. Ярошенко¹, А.А. Ховпачев¹, Ю.Д. Илатовская², Г.Ю. Грачева^{2,3}, П.Г. Толкач¹, В.А. Башарин¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Ветеринарная клиника онкологии, травматологии и интенсивной терапии доктора Сотникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Для лечения нетоксического отека легких успешно используют респираторную поддержку. Проявления отека легких нетоксического генеза и токсического отека легких имеют схожие черты, поэтому респираторная поддержка может быть эффективна и для лечения последнего.

Цель исследования — показать эффективность проведения искусственной вентиляции легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха при тяжелой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4.

Материалы и методы. В исследовании использовали трех кроликов: кролик 1 (контроль), кролик 2 (интоксикация) и кролик 3 (лечение). Кроликов 2 и 3 подвергали тяжелой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC50, 15 мин). Для лечения кролику 3 через час после воздействия выполняли искусственную вентиляцию легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха (режим с контролем по давлению; фракция кислорода — 0,3; стартовая поддержка положительного давления в конце выдоха — 5 см вод. ст., дыхательный объем — 20–25 мл).

Результаты. Воздействие на кролика 2 продуктов термодеструкции фторопласта-4 приводило к последовательному формированию интерстициальной и альвеолярной фаз токсического отека легких, что способствовало его гибели через 13 ч после воздействия. По мере снижения SaO_2 и нарастания $PetCO_2$ (через 3 и 5 ч после воздействия) у кролика 3 во время проведения респираторной поддержки дважды увеличивали положительное давление в конце выдоха на 2 см вод. ст. (сохраняя заданный дыхательный объем), что приводило к нормализации исследуемых показателей. На 7-е сут после воздействия состояние кролика 3 не отличалось от состояния кролика 1, патологических изменений со стороны дыхательной системы не выявили.

Заключение. Проведение искусственной вентиляции легких с поддержкой положительного давления в конце выдоха, начатой через час после воздействия, эффективно для коррекции токсического отека легких у кроликов, вызванного тяжелой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4.

Ключевые слова: токсический отек легких; продукты термодеструкции; респираторная поддержка; искусственная вентиляция легких; положительное давление в конце выдоха, интоксикация.

Как цитировать

Ярошенко Д.М., Ховпачев А.А., Илатовская Ю.Д., Грачева Г.Ю., Толкач П.Г., Башарин В.А. Проявления токсического отека легких при респираторной поддержке (экспериментальное наблюдение) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43. № 3. С. 321–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Manifestations of toxic pulmonary edema during respiratory support in an experiment

Dmitry M. Yaroshenko¹, Alexsey A. Khovpachev¹, Julia D. Ilatovskaya², Galina Yu. Gracheva^{2, 3}, Pavel G. Tolkach¹, Vadim A. Basharin¹¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Veterinary Clinic of Oncology, Traumatology and Intensive Care of Dr. Sotnikov, Saint Petersburg, Russia;³ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, respiratory support is successfully used to treat pulmonary edema of non-toxic origin. The manifestations of pulmonary edema of non-toxic origin and toxic pulmonary edema have similar features, so respiratory support can be effective in treating the latter.

AIM: To describe the manifestations of toxic pulmonary edema in rabbits and demonstrate the effectiveness of artificial pulmonary ventilation with support of positive end-expiratory pressure (PEEP) in case of severe intoxication with thermal destruction products of fluoroplastic-4.

MATERIALS AND METHODS: Three rabbits were used in the study: rabbit N 1 (control), rabbit N 2 (intoxication) and rabbit N 3 (treatment). Rabbits N 2 and 3 were subjected to severe intoxication with thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC50, 15 min). For treatment, rabbit N 3 (treatment), an hour after exposure, underwent mechanical ventilation with PEEP (pressure-controlled mode; oxygen fraction — 0,3; starting PEEP — 5 cm H₂O, tidal volume — 20–25 ml). At various times, chest radiography was performed, oxygenation index, hemoglobin saturation (SaO₂), and partial pressure of carbon dioxide in exhaled air (PetCO₂) were determined. Posthumously, pathological changes in lung tissue, pulmonary coefficient were determined, and histological examination was performed.

RESULTS: Exposure of rabbit N 2 (intoxication) to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 led to the sequential formation of the interstitial and alveolar phases of toxic pulmonary edema, which contributed to its death 13 hours after exposure. As SaO₂ decreased and PetCO₂ increased (3 and 5 hours after exposure), in rabbit N 3 (treatment), during respiratory support, PEEP was increased twice by 2 cm H₂O (maintaining a given respiratory volume), which led to the normalization of the studied parameters. On the 7th day after exposure, the condition of rabbit N 3 (treatment) did not differ from the condition of rabbit N 1 (control); no pathological changes in the respiratory system were detected.

CONCLUSION: Carrying out mechanical ventilation with PEEP, started an hour after exposure (with a stepwise increase in PEEP as the condition worsens), is effective for correcting toxic pulmonary edema in rabbits caused by severe intoxication with the thermal destruction products of fluoroplastic-4.

Keywords: intoxication; toxic pulmonary edema; thermal destruction products; respiratory support; artificial ventilation; positive end expiratory pressure.

To cite this article

Yaroshenko DM, Khovpachev AA, Ilatovskaya JuD, Gracheva GYu, Tolkach PG, Basharin VA. Manifestations of toxic pulmonary edema during respiratory support in an experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):321–330. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Received: 05.07.2024

Accepted: 27.07.2024

Published: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

呼吸支持期间中毒性肺水肿的表现（实验观察）

Dmitry M. Yaroshenko¹, Alexsey A. Khovpachev¹, Julia D. Ilatovskaya², Galina Yu. Gracheva^{2, 3}, Pavel G. Tolkach¹, Vadim A. Basharin¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Veterinary Clinic of Oncology, Traumatology and Intensive Care of Dr. Sotnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

摘要

论证。呼吸支持已成功用于治疗非毒性肺水肿。无毒性肺水肿和中毒性肺水肿的特征相似，因此呼吸支持对后者可能有效。

研究目的。证明人工肺通气和呼气末正压对氟塑料-4 热降解产物严重中毒的疗效。

材料与方法。研究使用了三只兔子：兔子 1（对照组）、兔子 2（中毒组）和兔子 3（治疗组）。兔 2 和兔 3 被氟塑料-4 热降解产物（1.5 HLC50，15 分钟）严重中毒。对暴露一小时后的兔 3 进行了人工肺通气和呼气末正压支持（压力控制模式；氧气分数 - 0.3；起始呼气末正压支持 - 5 厘米水柱，潮气量 - 20-25 毫升）。

结果。暴露于氟塑料-4 热分解产物导致兔 2 依次出现间质性和肺泡性中毒性肺水肿，最终在暴露后 13 小时死亡。由于兔 3 在呼吸支持过程中 SaO₂ 下降，PetCO₂ 上升（暴露后 3 小时和 5 小时），呼气末正压增加了两次，每次增加 2 厘米水柱（保持给定的潮气量），从而使研究参数恢复正常。暴露后第 7 天，兔 3 的状况与兔 1 的状况没有区别，呼吸系统也未发现任何病理变化。

结论。暴露于氟塑料-4 热分解产物 1 小时后，使用呼气末正压辅助人工肺通气对因严重中毒而出现的中毒性肺水肿具有良好矫正效果。

关键词：中毒性肺水肿；热分解产物；呼吸支持；人工通气；呼气末正压；中毒。

To cite this article

Yaroshenko DM, Khovpachev AA, Ilatovskaya JuD, Gracheva GYu, Tolkach PG, Basharin VA. 呼吸支持期间中毒性肺水肿的表现（实验观察）. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(3):321-330. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar634061>

Received: 05.07.2024

Accepted: 27.07.2024

Published: 30.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема лечения токсического отека легких весьма актуальна в наши дни. Большинство авторов предлагают различные фармакологические стратегии для прерывания патогенетических каскадов в тканях легких: применение глюкокортикостероидов, стимуляторов антиоксидантной защиты клетки, противовоспалительных препаратов и др. [1–3]. Следует отметить, что при экспериментальном моделировании токсического отека легких эффективность данных фармакологических подходов достаточно низкая [4, 5]. Кроме того, системное применение глюкокортикоидов исключено из международных рекомендаций по терапии острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного прямым поражающим действием, еще в 2009 г. [6]. В отечественных клинических рекомендациях 2020 г. по терапии острого респираторного синдрома применение малых доз кортикостероидов оправдано при формировании внебольничной пневмонии и (или) септического шока, а использование противовоспалительных средств некортикостероидной структуры не рекомендовано [7].

Для лечения отека легких нетоксического генеза во всем мире успешно применяют респираторную поддержку, заключающуюся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с поддержанием положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) [4, 7–9]. Проявления отека легких нетоксического генеза и отека легких, вызванного воздействием пульмонотоксикантов, имеют общие черты. Таким образом, проведение респираторной поддержки может быть эффективной тактикой для лечения токсического отека легких [10]. В отечественной литературе есть рекомендации по лечению токсического отека легких путем проведения ИВЛ [2, 4], однако экспериментальных подтверждений эффективности данной методики в доступной литературе обнаружить не удалось. В зарубежной литературе опубликованы единичные работы об эффективности проведения респираторной поддержки для коррекции токсического отека легких, вызванного воздействием фосгена [5, 10].

Цель исследования заключалась в описании проявлений токсического отека легких у кроликов и демонстрации эффективности проведения ИВЛ с поддержкой положительного давления в конце выдоха при тяжелой интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на трех кроликах-самцах породы советская шиншилла. При проведении исследования соблюдали правила экспериментальной работы с использованием лабораторных животных [11]. Животные в исследовании были подразделены следующим образом: кролик 1 — контроль; кролик 2 — интоксикация; кролик 3 — интоксикация и лечение. Кролик 1 (контроль)

находился в ингаляционной камере в течение 15 мин, дышал атмосферным воздухом. Кроликов 2 и 3 в течение 15 мин подвергали статической ингаляционной интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 в концентрации, соответствующей 1,5 HLC₅₀. Кролик 2 (интоксикация) после окончания воздействия дышал атмосферным воздухом. Кролику 3 через 1 ч после воздействия провели респираторную поддержку.

Для индукции анестезии кролику 3 вводили растворы тилетамин+золазепам (Золетил 100, Virbak, Франция, 15 мг/кг, внутривенно) и пипекурония бромид (1 мг, внутривенно). После достижения седации и миорелаксации осуществляли интубацию трахеи (трубка № 3,0 с манжетой). ИВЛ проводили при помощи аппарата Mindray SynoVent E3 (Китай) в режиме принудительной вентиляции с контролем по давлению. Начало вентиляции осуществляли со следующими параметрами: фракция кислорода во вдыхаемом воздухе — 30 %, ПДКВ — 5 см вод. ст., давление поддержки — 13–15 см вод. ст., частота дыхания — 35–40/мин, на этом фоне дыхательный объем составил 20–25 мл, а минутный объем дыхания — 0,7–1,0 л/мин, что соответствовало физиологическим значениям для кроликов. Поддержание анестезии осуществляли путем введения тилетамин+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 8 ч после воздействия на фоне восстановления спонтанного дыхания кролика 3 экстубировали, после чего он дышал атмосферным воздухом.

У всех кроликов перед воздействием (фон), а также через 1 и 6 ч после воздействия определяли индекс оксигенации (ИО) (отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе — PaO₂/FiO₂) [7]. Парциальное давление кислорода в артериальной крови определяли при помощи стационарного биохимического анализатора EasyStat (США). Через 1 ч и 6 ч после воздействия кроликам 2 и 3 выполняли рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекции при помощи ветеринарного рентгеновского аппарата Sedecal Neovet F (Испания). У кролика 3 рентгенографию органов грудной клетки и определение ИО выполняли повторно через 7 сут после воздействия.

Перед воздействием, через час после воздействия, во время проведения респираторной поддержки у кроликов 2 и 3 осуществляли мониторинг сатурации гемоглобина крови и парциального давления диоксида углерода во вдыхаемом воздухе при помощи ветеринарного монитора Mindray uMEC12vet (Китай), выполняли аускультацию.

Кролику 2 после летального исхода вскрыли грудную полость, определили макроскопические изменения в легких, легочный коэффициент, готовили препараты для гистологического исследования. Кроликов 1 и 3 на 7-е сут

Таблица 1. Общая схема экспериментального исследования**Table 1.** General scheme of the experimental study

Время после воздействия	Экспериментальное животное		
	кролик 1 (контроль)	кролик 2 (интоксикация)	кролик 3 (лечение)
фон	Определение ИО, SaO ₂ , PetCO ₂		
00.00	–	Интоксикация продуктами термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC ₅₀)	
1 ч	–	Определение ИО	
		Выполнение рентгенографии органов грудной клетки	
1,1 ч	–	–	Начало проведения ИВЛ
6 ч	–	Определение ИО	
		Выполнение рентгенографии органов грудной клетки	
8 ч	–	–	Окончание проведения ИВЛ, перевод на самостоятельное дыхание
13 ч	–	Летальный исход	–
7-е сут	Выведение из эксперимента	–	Определение ИО
			Выполнение рентгенографии органов грудной клетки
			Выведение из эксперимента

Примечание. SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация); PetCO₂ — парциальное давление диоксида углерода в выдыхаемом воздухе.

после воздействия вывели из эксперимента, определили легочный коэффициент, готовили гистологические препараты легких. Исследование микропрепаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Leika DM1000 (Германия), оценивали качественные изменения в тканях легких, выполняли фотофиксацию.

Общая схема экспериментального исследования приведена в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первого часа после извлечения из ингаляционной камеры состояние кроликов, подвергшихся воздействию продуктов термодеструкции фторопласта-4 (кролики 2 и 3), не отличалось от состояния кролика 1 (контроль). Через 1 ч после воздействия отметили снижение ИО, в то время как SaO₂, PetCO₂ были схожи с фоновыми значениями (табл. 2). При проведении аускультации у кроликов хрипов выявлено не было.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки кролика 1 воздушность легких сохранена, визуализация кардиоваскулярных структур без особенностей, купол диафрагмы ровный, четкий, кардиостернальный контакт сохранен. Уже через час после воздействия на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки кроликов 2 и 3 определили участки интерстициального затемнения, усиление бронхолегочного рисунка (рис. 1, 2).

Через 3 ч после воздействия у кролика 2 определили снижение SaO₂ (84 %) и повышение PetCO₂ (37 мм рт. ст.). Через 6 ч после воздействия отметили еще большее

изменение исследуемых показателей, уменьшение ИО. У кролика 3 (лечение) через 3 ч после воздействия отметили снижение SaO₂ до 91 %, после чего увеличили ПДКВ на 2 см вод. ст., на этом фоне SaO₂ увеличилось до 98 %. Через 5 ч после воздействия вновь выявили снижение SaO₂ (95 %), увеличение ПДКВ еще на 2 см вод. ст. привело к увеличению SaO₂ до фоновых значений (99 %). ИО через 6 ч после воздействия был выше по сравнению с показателем кролика 2.

Через 6 ч после воздействия выполнили рентгенографическое исследование. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки кролика 2 определили диффузные альвеолярные затемнения, наиболее проявляемые в средних и каудальных долях, выраженное усиление бронхолегочного рисунка. В тот же срок у кролика 3 на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определили умеренное усиление бронхолегочного рисунка, нормальную воздушность легочной ткани (рис. 1, 2).

Через 8 ч после воздействия на фоне восстановления спонтанного дыхания кролику 3 выполнили экстубацию трахеи. При дыхании атмосферным воздухом SaO₂ и PetCO₂ не отличались от фоновых значений. При проведении аускультации выявили единичные мелкопузырчатые хрипы. У кролика 2 через 8 ч после воздействия SaO₂ снизилось до 70 %, а PetCO₂ повысилось до 49 мм рт. ст. (табл. 2), при проведении аускультации определили крупнопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких.

Через 13 ч после воздействия у кролика 2 определили резкое увеличение двигательной активности, клочущее дыхание, отделение пенистого содержимого

Таблица 2. Карта наблюдения за состоянием кроликов 2 и 3, подвергшихся интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC₅₀)

Table 2. Monitoring chart of the condition of rabbits 2 and 3, exposed to intoxication by thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC₅₀)

Время после воздействия	Показатель					
	кролик 2 (интоксикация, FiO ₂ — 0,21)			кролик 3 (лечение, во время проведения ИВЛ FiO ₂ — 0,3)		
	SaO ₂ , %	PetCO ₂ , мм рт. ст.	ИО	SaO ₂ , %	PetCO ₂ , мм рт. ст.	ИО
фон	98	34	390	98	36	380
1 ч	98	36	347	99	35	—
				начало проведения ИВЛ		
				100	37	366
2 ч	92	35	—	98	38	—
3 ч	84	37	—	91	37	—
4 ч	82	41	—	98	36	—
5 ч	76	43	—	95	34	—
6 ч	74	43	250	99	35	340
7 ч	74	45	—	99	36	—
8 ч	72	45	—	99	36	—
				окончание проведения ИВЛ		
				96	32	—
9 ч	70	49	—	97	33	—
13 ч		летальный исход		95	34	—
7-е сут		—		98	35	390
				выведение из эксперимента		

Примечание. SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация); PetCO₂ — парциальное давление диоксида углерода в выдыхаемом воздухе; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

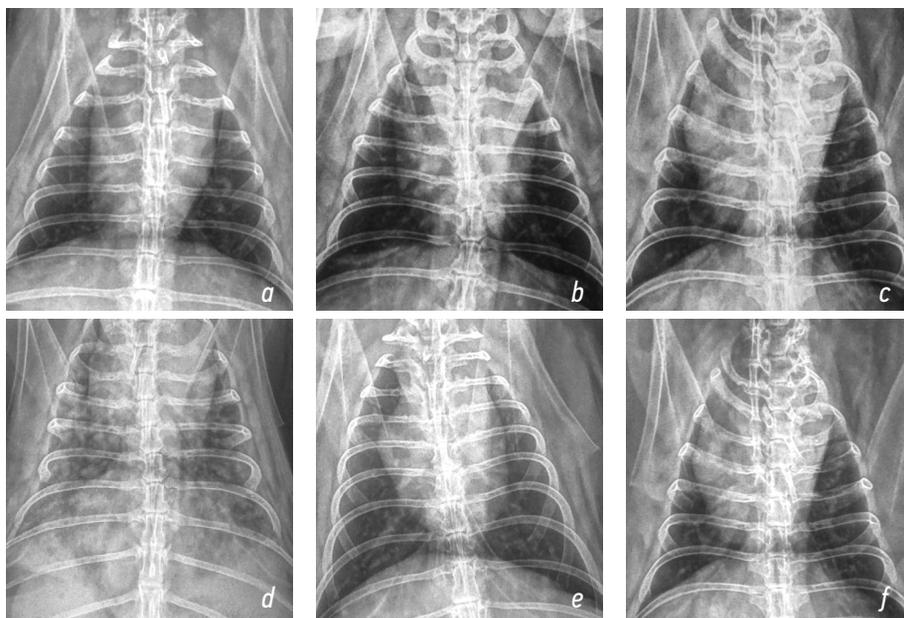


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки кроликов в прямой проекции в различные сроки после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC₅₀); *a* — кролик 1 (контроль), *b* — кролик 2 (интоксикация, 1 ч), *c* — кролик 3 (лечение, 1 ч), *d* — кролик 2 (интоксикация, 6 ч), *e* — кролик 3 (лечение, 6 ч), *f* — кролик 3 (лечение, 7-е сут)

Fig. 1. Radiographs of the chest organs of rabbits in a direct projection at various times after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC₅₀); *a* — rabbit 1 (control), *b* — rabbit 2 (intoxication, 1 hour), *c* — rabbit 3 (treatment, 1 hour), *d* — rabbit 2 (intoxication, 6 hours), *e* — rabbit 3 (treatment, 6 hours), *f* — rabbit 3 (treatment, 7 days)

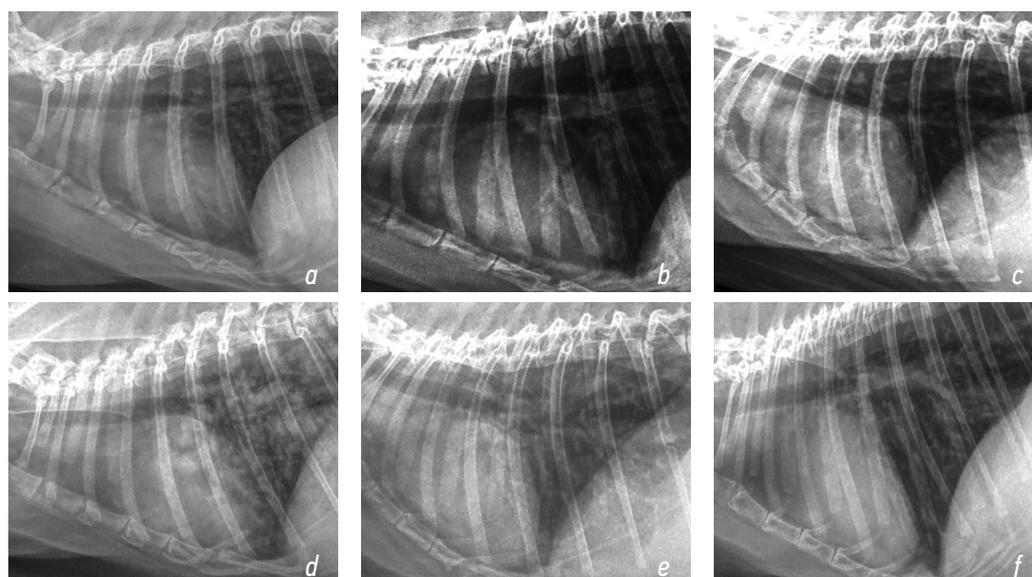


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки кроликов в боковой проекции в различные сроки после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC₅₀); *a* — кролик 1 (контроль), *b* — кролик 2 (интоксикация, 1 ч), *c* — кролик 3 (лечение, 1 ч), *d* — кролик 2 (интоксикация, 6 ч), *e* — кролик 3 (лечение, 6 ч), *f* — кролик 3 (лечение, 7-е сут)

Fig. 2. X-rays of the chest organs of rabbits in lateral projection at various times after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC₅₀); *a* — rabbit 1 (control), *b* — rabbit 2 (intoxication, 1 hour), *c* — rabbit 3 (treatment, 1 hour), *d* — rabbit 2 (intoxication, 6 hours), *e* — rabbit 3 (treatment, 6 hours), *f* — rabbit 3 (treatment, 7 days)

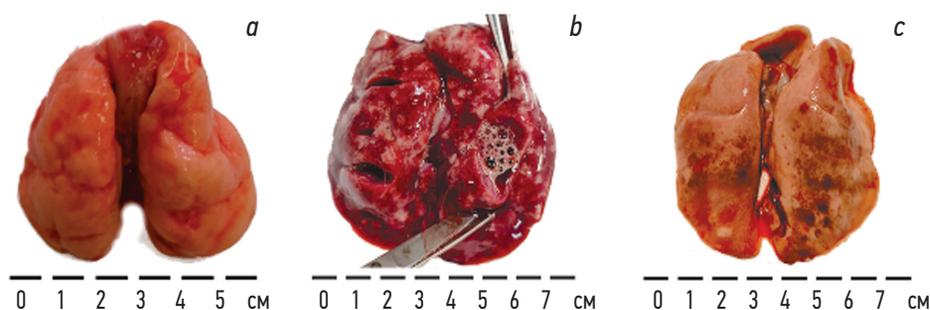


Рис. 3. Макропрепараты легких кроликов, полученные после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC₅₀). Кролик 1 (*a*) и 3 (*c*) — легкие получены на 7 сут после воздействия, кролик 2 (*b*) — после летального исхода (через 13 ч после воздействия)

Fig. 3. Macropreparations of rabbit lungs obtained after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1.5 HLC₅₀). Rabbit 1 (*a*) and 3 (*c*) — lungs were obtained 7 days after exposure, rabbit 2 (*b*) — after death (13 hours after exposure)

из полости рта и носа, судороги, после чего произошел летальный исход. При проведении макроскопического исследования выявили увеличение легких в размере, сглаженность междолевых складок, кровоизлияния на всей поверхности легких, отделение пенного содержимого из трахеи и на разрезе (рис. 3). Легочный коэффициент составил 11,8 отн. ед. При проведении гистологического исследования выявили истончение стенок межальвеолярных перегородок, гомогенное содержимое, эритроциты и нейтрофилы в полости альвеол (рис. 4).

На 7-е сут после воздействия у кролика 3 показатели газообмена (SaO₂, PetCO₂ и ИО) не отличались от фоновых значений. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки визуализировали нормальную воздушность легочной ткани, участков интерстициального затемнения

выявлено не было (рис. 1 и 2). При проведении аускультации хрипов не выявлено. После проведения рентгенологического исследования кролика 3 и кролика 1 вывели из эксперимента, извлекли легкие.

Легкие кролика 1 (контроль) розового цвета, видны складки между долями, пенного отделяемого на разрезе не выявлено (рис. 3). Коэффициент легочной вентиляции — 5,6 отн. ед. На микропрепарате видна нормальная гистоархитектоника легочной ткани (рис. 4). Легкие кролика 3 незначительно увеличены в размере, розового цвета, на поверхности видны единичные очаги кровоизлияний, пенного отделяемого из трахеи и на разрезе не обнаружено (рис. 3). Легочный коэффициент — 6,9 отн. ед. На микропрепаратах выявлено умеренное утолщение межальвеолярных перегородок, их пропитывание эритроцитами, полости альвеол свободны.

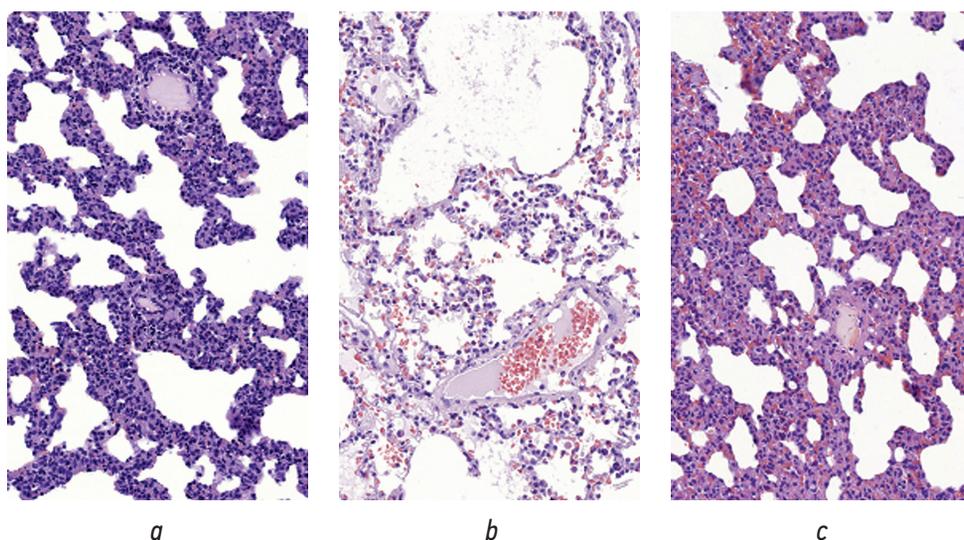


Рис. 4. Гистологические препараты легких кроликов, полученные после воздействия продуктов термодеструкции фторопласта-4 (1,5 HLC₅₀). Кролик 1 (а) и 3 (с) — легкие взяты на 7 сут после воздействия, кролик 2 (b) — после летального исхода (через 13 ч после воздействия). Окраска гематоксилином и эозином, ув. об. $\times 40$

Fig. 4. Histological preparations of rabbit lungs obtained after exposure to the thermal destruction products of fluoroplastic-4 (1,5 HLC₅₀). Rabbits 1 (a) and 3 (c) — lungs were obtained 7 days after exposure, rabbit 2 (b) — after death (13 hours after exposure). Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 40$

ОБСУЖДЕНИЕ

Респираторная поддержка — успешный метод лечения отека легких нетоксического генеза [7, 8], тем не менее данные о его эффективности в лечении токсического отека легких носят лишь теоретический характер [2, 4]. В проведенном экспериментальном исследовании кроликов подвергли воздействию продуктов термодеструкции фторопласта-4. Согласно данным литературы, токсичность продуктов термического разложения фторопластов обусловлена входящим в их состав перфторизобутиленом, обладающим ацилирующим действием [12]. В ранее выполненных экспериментальных работах продемонстрировано, что интоксикация лабораторных животных продуктами термодеструкции фторопласта-4 приводит к формированию токсического отека легких [13].

В течение первого часа после воздействия проявлений интоксикации у кроликов выявлено не было. Тем не менее на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялись признаки, характерные для интерстициальной фазы токсического отека легких [14], снижение ИО. С 3 по 8 ч постинтоксикационного периода состояние кролика 2 ухудшалось, что проявлялось в постепенном снижении оксигенации артериальной крови и нарастании содержания диоксида углерода в выдыхаемом воздухе. Такие изменения связаны с нарушением газообмена, обусловленном увеличением толщины аэрогематического барьера вследствие выхода жидкости из интерстициального в альвеолярное пространство [14]. Следует отметить, что внешних проявлений интоксикации, изменений аускультативной картины в эти часы выявлено не было.

При проведении посмертного исследования на макропрепаратах и гистологических препаратах легких кролика 2 определили признаки, характерные для альвеолярной фазы токсического отека легких [14]. Таким образом, летальный исход кролика 2 был обусловлен острой дыхательной недостаточностью вследствие формирования токсического отека легких.

На фоне проведения ИВЛ с ПДКВ у кролика 3 определили снижение SaO₂ и нарастание PetCO₂ через 3 и 5 ч после воздействия. Увеличение ПДКВ на 2 см вод. ст. в обоих случаях приводило к нормализации газообмена. Так, ИО (через 6 ч после воздействия) мало отличался от фоновых значений. Проведение ИВЛ с двукратным увеличением ПДКВ (с сохранением заданного дыхательного объема) предотвратило манифестацию токсического процесса в тканях легких. Так, через 6 ч после воздействия рентгенологическая картина легких у кролика 3 была характерна для интерстициальной фазы отека, в то время как у кролика 2 — для альвеолярной фазы.

После перевода кролика 3 на самостоятельное дыхание показатели газообмена (SaO₂ и PetCO₂) соответствовали фоновым значениям. В течение 7 сут наблюдения самочувствие кролика 3 не отличалось от состояния кролика 1 (контроль). При проведении гистологического исследования выраженных патологических изменений в тканях легких кролика 3 (лечение) выявлено не было. Таким образом, раннее начало ИВЛ с ПДКВ (через час после воздействия) со ступенчатым увеличением ПДКВ по мере усугубления состояния эффективно для коррекции токсического отека легких, вызванного воздействием продуктов термодеструкции фторопласта-4.

Механизм защитного действия ИВЛ с ПДКВ при формировании токсического отека легких связан с тем, что положительное давление в дыхательных путях приводит к увеличению давления в альвеолах, что, в свою очередь, препятствует избыточному притоку жидкости в интерстиций из сосудов. Расправление коллабированных альвеол за счет увеличения давления в дыхательных путях способствует увеличению альвеолярной вентиляции и улучшению газообмена [7–9]. Этими механизмами может быть обусловлена нормализация состояния кролика 3, получившего после воздействия респираторную поддержку в представленном режиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что в качестве признаков манифестации токсического отека легких следует рассматривать изменения на рентгенограмме органов грудной клетки и снижение ИО через 1 ч после воздействия, а также изменения SaO_2 и PetCO_2 через 3 ч после воздействия. Применение ИВЛ с поддержкой ПДКВ, начатой через час после воздействия (со ступенчатым увеличением ПДКВ, по мере ухудшения состояния), эффективно для коррекции токсического

отека легких у кроликов, вызванного тяжелой интоксикацией продуктами термодеструкции фторопласта-4. Таким образом, проведение ИВЛ с поддержкой ПДКВ может быть перспективным подходом к лечению токсического отека легких различного генеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Д.М. Ярошенко — выполнение экспериментальной части исследования, обработка данных экспериментальных исследований, написание текста; А.А. Ховпачев — сбор литературных данных, техническая обработка данных, написание текста; Ю.Д. Илатовская — выполнение экспериментальной части исследования, редактирование текста; Г.Ю. Грачева — интерпретация результатов, редактирование текста; П.Г. Толкач — интерпретация результатов, написание текста; В.А. Башарин — научный замысел, определение основных направлений исследования, редактирование текста.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao Ch., Zhang L., Shen J. Phosgene-Induced acute lung injury: Approaches for mechanism-based treatment strategies // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 917395. doi: 10.3389/fimmu.2022.917395
2. Чепур С.В., Чубарь О.В., Быков В.Н., и др. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации. СПб.: Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ. 2016. 55 с. EDN: TKWCDM
3. Yang L.M., Zhao J., Wang H.T. et al. The protective effect of N-acetylcysteine on acute lung injury induced by PFIB inhalation // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2017. Vol. 35, N 7. P. 481–486. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.07.001
4. Башарин В.А., Чепур С.В., Щеголев А.В., и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека, вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ // *Военно-медицинский журнал.* 2019. Т. 340. № 11. С. 26–32. EDN: JPJONV doi: 10.17816/RMMJ81664
5. Li W., Rosenbruch M., Pauluhn J. Effect of PEEP on phosgene-induced lung edema: Pilot study on dog using protective ventilation strategies // *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2015. Vol. 67, N 2. P. 109–116. doi: 10.1016/j.etp.2014.10.003
6. Crawford M.H. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care // *Circulation.* 2012. Vol. 125, N 4. P. e298–e298. doi: 10.1161/circulationaha.111.031526
7. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диа-

- гностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // *Анестезиология и реаниматология.* 2020. № 2. С. 5–39. EDN: KAMAJL doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
8. Graham S., Fairhall S., Rutter S., et al. Continuous positive airway pressure: an early intervention to prevent phosgene-induced acute lung injury // *Toxicol. Lett.* 2018. Vol. 293. P. 120–126. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.001
9. Mistry S., Scott T.E., Jugg B.J., et al. 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. Vol. 391. P. 45–54. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.12.005
10. Parkhouse D.A., Brown R.F., Jugg B.J., et al. Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury // *Mil. Med.* 2007. Vol. 172, N 3. P. 295–300. doi: 10.7205/milmed.172.3.295
11. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. СПб.: Rus-LASA, 2012.
12. Паншин Ю.А., Малкевич С.Г., Дунаевская Ц.С. Фторопласты. Ленинград: Химия, 1978. 232 с.
13. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В., и др. Оценка эффективности седативных препаратов для коррекции токсического отека легких у лабораторных животных при ин-

токсикации продуктами пиролиза фторопласта-4 // Успехи современной биологии. 2021. Т. 141, № 1. С. 32–39. EDN: MBZXYP doi: 10.31857/S0042132421010245

14. Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., и др. Токсикология пульмонотоксикантов. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2021. 88 с. EDN: YEWREL

REFERENCES

1. Cao Ch, Zhang L, Shen J. Phosgene-Induced acute lung injury: Approaches for mechanism-based treatment strategies. *Front Immunol.* 2022;13:917395. doi: 10.3389/fimmu.2022.917395
2. Chepur SV, Chubar OV, Bykov VN, 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.* Saint Petersburg: State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation Publishing House; 2016. 55 p. (In Russ.) EDN: TKWCDM
3. Yang L.M., Zhao J., Wang H.T. et al. [The protective effect of N-acetylcysteine on acute lung injury induced by PFIB inhalation]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2017;35(7):481–486. [Article in Chinese] doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.07.001
4. Basharin VA, Chepur SV, Shchegolev AV, et al. The role and place of respiratory support in the treatment regimens for acute pulmonary edema caused by inhalation of toxic substances. *Military Medical Journal.* 2019;340(11):26–32. (In Russ.) EDN: JPJONV doi: 10.17816/RMMJ81664
5. Li W, Rosenbruch M, Pauluhn J. Effect of PEEP on phosgene-induced lung edema: Pilot study on dog using protective ventilation strategies. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2015;67(2): 109–116. doi: 10.1016/j.etp.2014.10.003
6. Crawford MH. The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care. *Circulation.* 2012;125(4):e298–e298. doi: 10.1161/circulationaha.111.031526
7. Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (clinical guidelines of the federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia). *Russian journal of anesthesiology and reanimatology.* 2020;(2):5–39. (In Russ.) EDN: KAMAJL doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
8. Graham S, Fairhall S, Rutter S, et al. Continuous positive airway pressure: an early intervention to prevent phosgene-induced acute lung injury. *Toxicol Lett.* 2018;293:120–126. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.001
9. Mistry S, Scott TE, Jugg BJ, et al. 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. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.12.005
10. Parkhouse DA, Brown RF, Jugg BJ, et al. Protective ventilation strategies in the management of phosgene-induced acute lung injury. *Mil Med.* 2007;172(3):295–300. doi: 10.7205/milmed.172.3.295
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes NP association of specialists in working with laboratory animals. Saint Petersburg: Rus-LASA Publ.; 2012.
12. Panshin YuA, Malkevich SG, Dunaevskaya TsS. *Fluoroplastics.* Leningrad: Khimiya Publ.; 1978. 232 p. (In Russ.)
13. Tolkach PG, Basharin VA, Chepur SV, et al. Evaluation of the effectiveness of sedative medicals for the correction of toxic pulmonary edema during intoxication products of pyrolysis of fluoroplast-4. *Biology Bulletin Reviews.* 2021;141(1):32–39. (In Russ.) EDN: MBZXYP doi: 10.31857/S0042132421010245
14. Basharin VA, Chepur SV, Tolkach PG, et al. Toxicology of pulmonary toxicants. SPb.: Levsha. Saint Petersburg Publishing House; 2021. 88 p. (In Russ.) EDN: YEWREL

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Михайлович Ярошенко**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-2305-6093; eLibrary SPIN: 1875-4797; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Алексей Андреевич Ховпачев, канд. мед. наук; ORCID: 0009-0002-5780-1557; eLibrary SPIN: 6189-3624

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Dmitry M. Yaroshenko**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-2305-6093; eLibrary SPIN: 1875-4797; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Alexey A. Khovpachev, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0009-0002-5780-1557; eLibrary SPIN: 6189-3624

ОБ АВТОРАХ

Юлия Дмитриевна Илатовская; ORCID: 0009-0005-8527-0003;
e-mail: yulia.icu@mail.ru

Галина Юрьевна Грачева; ORCID: 0009-0007-0589-1753;
e-mail: grachevaicuvet@mail.ru

Павел Геннадьевич Толкач, докт. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5013-2923; eLibrary SPIN: 4304-1890

Вадим Александрович Башарин, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8548-6836; eLibrary SPIN: 4671-8386

AUTHORS' INFO

Julia D. Ilatovskaya; ORCID: 0009-0005-8527-0003;
e-mail: yulia.icu@mail.ru

Galina Y. Gracheva; ORCID: 0009-0007-0589-1753;
e-mail: grachevaicuvet@mail.ru

Pavel G. Tolkach, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5013-2923; eLibrary SPIN: 4304-1890

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8548-6836; eLibrary SPIN: 4671-8386