

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЁКА ЛЁГКИХ

Бонитенко Е.Ю.¹, Исабеков Н.Р.¹, Тоньшин А.А.¹, Макаров А.Ф.¹, Котский М.А.¹,
Каниболоцкий А.А.¹, Ковтун А.Л.², Бала А.М.², Ткачук Ю.В.¹,
Муравская М.П.¹, Блинцова Н.В.¹, Шишков А.Ю.¹

¹*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275*

²*Фонд перспективных исследований,
Бережковская наб., 22, стр. 3, Москва, 121059*

Резюме

Введение. Токсический отёк лёгких (ТОЛ), являющийся терминальной стадией острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) токсического генеза, сопровождается выраженными нарушениями газообмена и высокой летальностью даже при использовании современных методов интенсивной терапии. Традиционная респираторная поддержка при тяжёлых формах ОРДС основана на применении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с высокой концентрацией кислорода в дыхательной газовой смеси (FiO₂) и положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР), в ряде случаев оказывается недостаточно эффективной. Особый интерес представляет полная жидкостная вентиляция лёгких (TLV) с использованием перфторуглеродных (ПФУ) жидкостей, однако её эффективность при терминальных формах ТОЛ до настоящего времени остаётся недостаточно изученной.

Цель исследования. Оценить перспективы использования полной жидкостной вентиляции для лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких.

Материалы и методы. Исследование проведено на минипигах линии Визенау обоих полов в возрасте 6–8 месяцев. ТОЛ моделировали эндотрахеальным (э/т) введением 0,1N раствора соляной кислоты (HCl), в дозе 15,0 мл/кг массы тела. После снижения индекса оксигенации (ИО) ниже 70 мм рт. ст. животных рандомизировали на две группы контрольную и опытную. Животным контрольной группы проводили ИВЛ в режиме контроля по объёму (VCV) со следующими параметрами. В свою очередь животным опытной группы в течение 60 мин проводили нормотермическую TLV перфтордекалином в режиме VCV со следующими параметрами. Оценивали показатели кислотно-основного состояния (КОС), газового состава артериальной крови, системной гемодинамики, время выживания, а также морфологические изменения в лёгких.

Результаты. В контрольной группе на фоне проводившейся ИВЛ отмечалось быстрое

нарастание гипоксемии и гемодинамических нарушений, приводившее к развитию летального исхода. В свою очередь в опытной группе, в том числе и за счёт удаления отёчной жидкости из дыхательных путей, во время проведения TLV наблюдалось улучшение оксигенации и стабилизация гемодинамических показателей. Среднее время наступления летального исхода и время выживания в альвеолярной стадии отека в опытной группе были достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с контролем в 1,64 и 5,92 раза соответственно.

Заключение. Применение нормотермической TLV, в отличие от ИВЛ, за счёт удаления отёчной жидкости из дыхательных путей увеличивает поверхность диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, что приводит к уменьшению выраженности гипоксемии и, как следствие, более чем в 1,5 раза увеличивает среднее время наступления летального исхода и более чем в 5 раз – время выживания в альвеолярной стадии отёка по сравнению с контролем.

Ключевые слова. Токсический отёк лёгких; острый респираторный дистресс-синдром; жидкостная искусственная вентиляция лёгких; перфтордекалин

USE OF LIQUID VENTILATION FOR THE TREATMENT OF TOXIC PULMONARY EDEMA

Evgeny U. Bonitenko¹, Nikolai R. Isabekov¹, Anton A. Tonshin¹, Arthur F. Makarov¹, Michael A. Kotsky¹, Alexander A. Kanibolotsky¹, Anatoly L. Kovtun², Anatoly M. Bala², Julia V. Tkachuk¹, Margarita P. Muravskaya¹, Natalia V. Blintsova¹, Anatoly Yu. Shishkov¹

¹*Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Izmerov Research Institute of Occupational Medicine», Budyonny Ave., 31, Moscow, 105275*

²*Advanced Research Foundation, Berezhkovskaya embankment, 22, building 3, Moscow, 121059*

Abstract

Introduction. Toxic pulmonary edema (TPE), which is the terminal stage of acute respiratory distress syndrome (ARDS) of toxic origin, is accompanied by pronounced disorders of gas exchange and high mortality even with the use of modern methods of intensive care. Traditional respiratory support for severe ARDS is based on the use of mechanical ventilation (MV) with a high concentration of oxygen in the respiratory gas mixture (FiO₂) and positive end-expiratory pressure (PEEP), but in some cases it is not effective. Full liquid lung ventilation (TLV) using perfluorocarbon (PFC) liquids is of particular interest, but its effectiveness in terminal forms of TOL remains insufficiently studied.

The goal of the study to assess the prospects for the use of total fluid ventilation for the treatment of the alveolar stage of toxic pulmonary edema.

Materials and methods. The study was carried out on Wiesenau minipigs of both sexes at the age of 6–8 months. TPE was simulated by endotracheal (e/t) injection of 0.1M hydrochloric acid (HCl) solution at a dose of 15.0 ml/kg of body weight. After a decrease of the oxygenation index (OI) below 70 mm Hg the animals were randomized into two groups: control and experimental. The animals of the control group were ventilated in the volume control mode (VCM) with the following parameters. In turn, the animals of the experimental group underwent normothermic TLV with perfluorodecalin in the VCV mode for 60 min with the following parameters. The parameters of the acid-base state (ABS), arterial blood gas composition, systemic hemodynamics, survival time, as well as morphological changes in the lungs were assessed.

The results. In the control group, against the background of mechanical ventilation, a rapid increase in hypoxemia and hemodynamic disorders was noted, leading to the development of a fatal outcome. In turn, in the experimental group, including due to the removal of edema fluid from the respiratory tract, during TLV, an improvement in oxygenation and stabilization of hemodynamic parameters were observed. At the same time, during the TLV process, a gradual increase in the

partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood was noted, indicating insufficiently effective ventilation. The average time of death and survival time in the alveolar stage of edema in the experimental group were significantly ($p < 0.05$) higher compared to the control by 1.64 and 5.92 times, respectively.

Conclusions. The use of normothermic TLV, in contrast to mechanical ventilation, due to the removal of edema fluid from the respiratory tract increases the surface area of oxygen diffusion through the alveolar-capillary membrane, which leads to a decrease in the severity of hypoxemia and, as a consequence, increases the average time to death by more than 1.5 times and the survival time in the alveolar stage of edema by more than 5 times compared to the control.

Key words. Toxic pulmonary edema; acute respiratory distress syndrome; liquid artificial lung ventilation; perfluorodecalin

Введение

В условиях современного производства, где человек сталкивается с ингаляционным воздействием разнообразных химических веществ риск развития острых и хронических заболеваний дыхательной системы существенно возрастает. При этом острые интоксикации могут быть представлены широкой гаммой нарушений от бронхоспазма и острого повреждения лёгких (ОПЛ) до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в то время как хронические отравления могут приводить к развитию бронхита, обструктивной болезни лёгких и других патологических состояний [1, 2].

Об актуальности разработки новых подходов к терапии острых интоксикаций свидетельствуют данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в соответствии с которыми за период с 2012 по 2021 год, на химических предприятиях было зарегистрировано 966 случаев острых профессиональных отравлений закончившихся смертельным исходом, причём для всех из них был характерен ингаляционный путь поступления токсиканта в организм [3, 4]. При этом основными химическими веществами, послужившими причинами острых профессиональных отравлений являлись пульмонотоксиканты такие как хлор, сероводород, аммиак и другие, тяжёлые интоксикации которыми характеризуются развитием токсического повреждения лёгких [5], наиболее тяжёлой формой которого является ОРДС, а его терминальной стадией – токсический отёк лёгких.

В основе ОРДС, вызванного пульмонотоксикантами, лежит прямое повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, которое сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, и как следствие этого развитию ТОЛ, клинически проявляющегося острой дыхательной недостаточностью [6-8].

В последние годы в России и за рубежом летальность при ОРДС, в том числе и токсического генеза несколько снизилась за счёт использования новых методов респираторной поддержки, стратегии ранней целенаправленной терапии и использования экстракорпоральной мембранной оксигенации [9-13]. Однако с недавних пор, в связи с наступившим кризисом как в разработке новых методов и режимов респираторной терапии, так и оптимизации ее параметров для лечения тяжёлых форм ОРДС внимание специалистов все больше стала привлекать жидкостная вентиляция лёгких.

В литературе с 70-х годов прошлого века накапливались данные по применению жидкостной вентиляции лёгких перфторуглеродами, обладающими уникальными газотранспортными характеристиками в отношении респираторных газов. Так, в 100 мл перфторуглерода при 25,0 °C может растворяться до 70 мл кислорода и до 255 мл углекислого газа, что в 3 и 4 раза больше, чем в крови соответственно. [14, 15]. Кроме того, они обладают

рядом свойств, которые позволяют использовать их в качестве дыхательных жидкостей, таких как нерастворимость в воде, более высокая плотность (1,67–1,95 г/мл) и меньший коэффициент поверхностного натяжения, чем у воды [16–18]. Также перфторуглероды практически не всасываются из лёгких, отличаются химической инертностью и устойчивостью к метаболическим превращениям в организме.

По мнению ряда авторов, жидкостная вентиляция имеет два потенциальных преимущества перед газовой: 1) раскрывает и стабилизирует альвеолы, лишённые сурфактанта; 2) уменьшает действие на альвеолы медиаторов системного воспалительного ответа, тем самым предотвращая прогрессирование лёгочного повреждения.

В настоящее время описаны два метода жидкостной вентиляции с использованием перфторуглеродных (ПФУ) жидкостей, которые активно изучаются в условиях эксперимента. Первый – частичная жидкостная вентиляция (partial liquid ventilation – PLV), при которой лёгкие заполняются ПФУ жидкостью в объёме меньше функциональной остаточной ёмкости лёгких, а затем проводится обычная механическая искусственная вентиляция лёгких [19, 20]. Второй – полная жидкостная вентиляция лёгких (total liquid ventilation – TLV), предполагает циклическое заполнение лёгких ПФУ жидкостью в объёме, эквивалентном функциональной остаточной ёмкости лёгких, с последующим её удалением из лёгких с помощью специально сконструированного жидкостного вентилятора [21, 22].

Многочисленные исследования, проведённые на экспериментальных моделях патологии дыхательной системы человека различной этиологии от ОПЛ до ОРДС, продемонстрировали улучшение газообмена и лёгочной механики в случае применения как PLV, так и TLV [23–25]. Однако проведённые клинические исследования не показали убедительных преимуществ PLV перед используемыми в настоящее время методами респираторной терапии. В свою очередь, несмотря на многолетние экспериментальные исследования ни роль, ни место TLV в лечении тяжёлой бронхолёгочной патологии до настоящего времени не определены, что в первую очередь обусловлено техническими сложностями реализации метода. Кроме того, все экспериментальные исследования, посвящённые изучению эффективности TLV при ОПЛ–ОРДС различного генеза, были проведены на переживающих моделях с использованием суррогатных точек [26], в то время как конечные точки не были определены. В связи с чем, обоснованным является изучение эффективности TLV на «терминальных» моделях, которые позволили бы чётко определить как недостатки, так и преимущества метода. Наиболее показательными в этом случае могут быть исследования на моделях ОРДС–ТОЛ у крупных лабораторных животных, вызванных пульмонотоксикантами, и в первую очередь газообразным хлором (Cl₂) как наиболее часто вызывающим острые профессиональные отравления токсикантом.

Хлор – это жёлто-зелёный газ с неприятным запахом, относящийся ко II классу опасности. При попадании в лёгкие Cl_2 взаимодействует с водяными парами, а также выстилающей альвеолы водой фазой с образованием соляной (HCl) и хлорноватистой кислоты. В свою очередь хлорноватистая кислота в водной среде разлагается до HCl с образованием кислорода.

В процессе поиска публикаций, представленных в научных электронных библиотеках PubMed, SCOPUS, EMBASE и eLIBRARY.RU с 01 января 1980 года по 01 декабря 2025 года, экспериментальных моделей тяжёлых форм ОРДС, вызванного отравлениями Cl_2 для крупных лабораторных животных, нам обнаружить не удалось. В связи с чем, в качестве прототипа нами была выбрана модель ОРДС, представленная Hernan L.J. с соавт. (1995) в статье «Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep» [27]. В которой авторами был описан способ моделирования аспирации желудочного содержимого на молодых овцах, путём интратрахеального (и/т) введения 0,05N раствора HCl в дозе 2,0 мл/кг. Следует отметить, что и/т введение по мнению ряда авторов имеет некоторые преимуществ перед ингаляционным такие как точная доза токсиканта поступившая в лёгкие, отсутствие кожной резорбции, а также сведение к минимуму возможности воздействия на персонал.

Цель исследования. Оценить перспективы использования полной жидкостной вентиляции для лечения альвеолярной стадии токсического отёка лёгких.

Материалы и методы

Исследование проведено на 14 минипигах линии Визенау мужского и женского пола, в возрасте 6,0–8,0 месяцев и массой 16,0–22,0 кг, разведения питомника ООО «КролИнфо». Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 30 дней. Во время карантина животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ Р 50258-92 на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении. Исследования на животных проводились в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики. За 12 часа до опытов кормление животных, находившихся на свободном водном режиме, прекращали. Для определения количества животных в выборке и распределения их по группам использовали рекомендации по статистической обработке¹. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (Протокол № 8 от 23 ноября 2016 года).

¹ Рекомендации по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований. Совет по координации научно-исследовательских работ и внедрению в практику научных достижений МЗ СССР 1965 г. с 15–33.

Аппарат жидкостной искусственной вентиляции лёгких. TLV проводили с помощью аппарата вентиляции лёгких жидкостью собственной разработки [28] с некоторыми модификациями. Внешний вид аппарата приведён на рисунке 1А, а гидравлическая схема на рисунке 1Б. В качестве дыхательной жидкости был использован перфтордекалин (ПФД; производства АО «ГалоПолимер»).

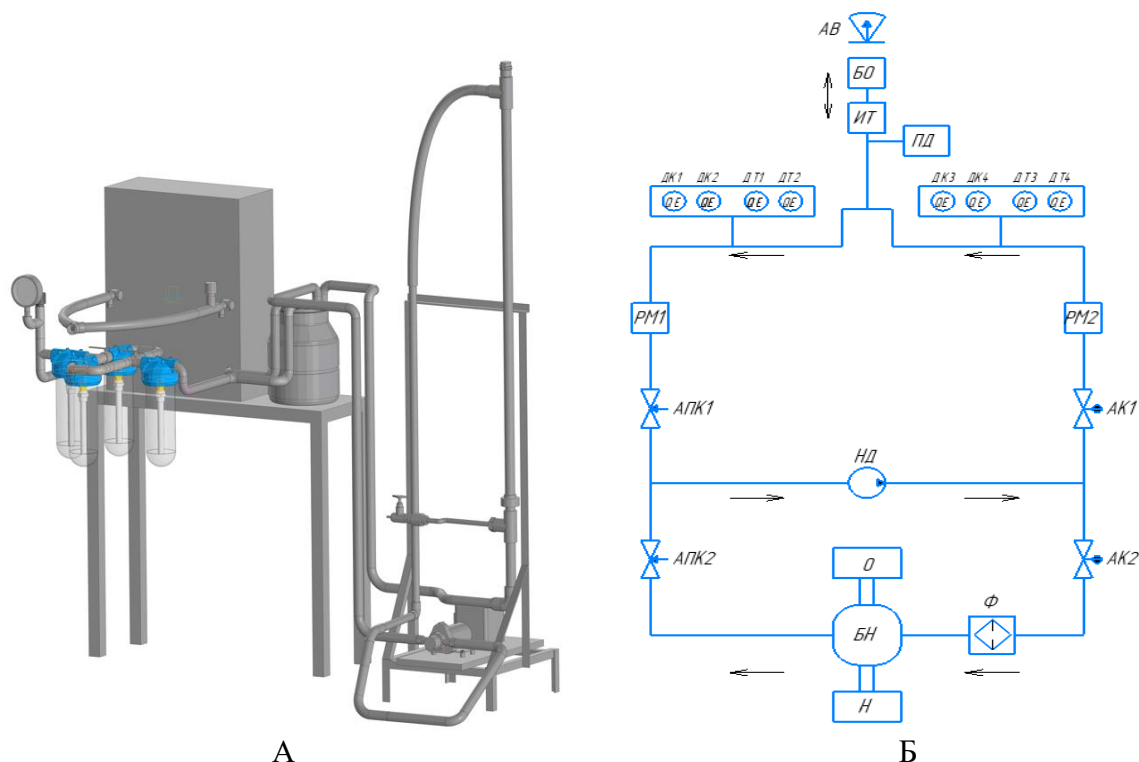


Рисунок 1. Аппарат искусственной вентиляции лёгких жидкостью (А – общий вид, Б – гидравлическая схема)

(АВ – автоматические весы, БО – биологический объект, ИТ – интубационная трубка, ПД – преобразователь давления, ДК1, ДК3 – датчики концентрации кислорода, ДК2, ДК4 – датчики концентрации углекислого газа, ДТ1–ДТ4 – датчики температуры, РМ1, РМ2 – расходомеры,

АПК1, АПК2 – автоматические пропорциональные клапаны, АК1, АК2 – автоматические клапаны, НД – насос диафрагменный, О – оксигенатор, Ф – фильтр, БН – бак накопительный, Н – насос)

Подготовка животных. Фармакологическая подготовка включала в себя премедикацию – внутримышечно атропин сульфат в дозе 0,2 мл, анестезию – внутримышечно золетил–100 и медитин 0,1 % в дозе 3 мг/кг и 6 мкг/кг соответственно. В процессе исследования животные были зафиксированы в положении на спине на ложементе, оснащённом согревающим ковром, чтобы поддерживать постоянную температуру ядра тела в диапазоне 37,0–38,0 °С. После исчезновения корнеального (роговичного) рефлекса устанавливался периферический венозный катетер 26G (СК-FLON, Индия), в который проводилась инфузия пропофола со скоростью 30–60 мкг/кг/мин.

Интубация трахеи трубкой диаметром 7.0–8.0 (Mederen, Китай) осуществлялась после исчезновения болевого рефлекса и анестезии голосовых связок 2 % раствором лидокаина. Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) проводилась аппаратом Zisline MV200 («Тритон-электроникс», Россия) в режиме контроля по объёму (VCV) со следующими параметрами: частотой дыхания (ЧД) – 18–20 дых/мин, дыхательным объёмом (ДО) – 10 мл/кг, соотношением вдох : выдох (I : E) – 1 : 2, пиковым давлением вдоха (PIP) – 15 см вод.ст., положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР) – 0 см вод.ст., позволяющими поддерживать нормальные показатели кислотно-основного (КОС) и газового состава артериальной крови при дыхании атмосферным воздухом (FiO_2 – 0,21). Обеспечение центрального венозного и артериального доступа осуществлялась постановкой катетеров 3F (Balton, Польша) по Сельдингеру. Контроль показателей гемодинамики проводился с помощью монитора пациента МПР6-03 P1.24 («Тритон-электроникс», Россия). Изучались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), инвазивное систолическое ($АД_{сис}$) и диастолическое ($АД_{диаст}$) артериальное давление, сатурация кислорода (SpO_2), ректальная температура ($T_{рект}$) и ЭКГ мониторинг. Анализ показателей КОС и газового состава артериальной крови (рН; парциального давления кислорода (p_aO_2) и углекислого газа (p_aCO_2); дефицита оснований (BE)), лактата, калия и гематологических показателей (гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht)) осуществлялся с помощью анализатора критических состояний GEM Premier 4000 (Instrumentation laboratory, США).

Протокол исследования. После стабилизации параметров КОС и газового состава артериальной крови животному после в/в введения эсмираона в дозе 10 мг/кг э/т вводили модельное вещество – 0,1N раствор HCl (рН – 1,0) в объёме 15,0 мл/кг массы тела. В процессе исследования по мере нарастания явлений ОДН с целью её компенсации проводилась адаптация параметров ИВЛ (ЧД – 22–26 дых/мин, РЕЕР + 5,0 см вод.ст. и FiO_2 – 0,9–1,0) таким образом, чтобы обеспечить оптимально возможные показатели КОС и газового состава артериальной крови, а также системной гемодинамики на протяжении всего исследования.

Дополнительные вмешательства. Всем животным по показаниям проводилась: а). Коррекция метаболического ацидоза, вызванного всасыванием из лёгких HCl, осуществлялась в/венным введением 5 % раствора гидрокарбоната натрия в объёме (V), рассчитанном по формуле: $V \text{ (мл)} = |BE| \times Mr/2$, где BE – дефицит оснований, Mr – масса тела в кг. б). Инфузионная терапия плазмозаменителями (в соотношении коллоидов к кристаллоидам – 1:2) в суммарной дозе 10 мл/кг. в). Инотропная поддержка в/венной инфузией дофамина 5–20 мкг/кг/мин. г). Коррекция концентрации калия в плазме крови путём в/венной инфузии приготовленного ex tempore 0,9 % раствора NaCl содержащего KCl

– 4 мг/мл до уровня 4,5 ммоль/л.

Дизайн исследования. Снижение индекса оксигенации ($IO = p_aO_2/FiO_2$) ниже 70 мм рт. ст. являлось основанием для рандомизации животных на две группы контрольную и опытную. Рандомизация осуществлялась на основании ИО с учётом массы тела и возраста.

Животным контрольной группы после рандомизации продолжала проводиться ИВЛ в режиме VCV с теми же параметрами. В то время как животные опытной группы после в/венного введения эсмирона в дозе 5 мг/кг на 60 мин переводились на TLV в режиме VCV с ограничением по давлению со следующими параметрами: ЧД – 3–4 дых/мин, ДО – 20–25 мл/кг, I : E – 1 : 3, остаточный объем (ОО) – 20–25 мл/кг, концентрация кислорода в ДЖ – 90 об%, температура ДЖ – 31,8–32,0⁰С. Окончание TLV осуществлялось в фазе выдоха. После чего остатки ПФД сливались из лёгких в специальную ёмкость, а животным проводилась ИВЛ с ранее использованными параметрами.

Патологоанатомическое исследование включало в себя некропсию, определение массовых коэффициентов лёгких, а также гистологическое исследование. Биоптаты фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 часов. После стандартной обработки материала изготавливались гистологические и гистохимические препараты. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов, проводилось при помощи светооптического микроскопа Leica DM LS оснащенного окулярмикрометра микроскопа. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320.

Дополнительные параметры. Кроме указанных выше, в ходе эксперимента определяли следующие показатели: время наступления летального исхода (от момента э/т введения 0,1N раствора HCl до остановки сердечной деятельности) и время выживания в альвеолярной стадии отёка (от момента снижения ИО < 70 мм рт. ст. до остановки сердечной деятельности).

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы Microsoft Excel. Для анализа данных применялась описательная статистика: подсчитаны средние значения (M) и стандартные ошибки среднего (m). Данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими методами с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В отношении данных, принадлежащих к распределению, отличному от нормального, применяли непараметрический метод Манна–Уитни [29, 30].

Результаты

После эндотрахеального введения 0,1 Н раствора HCl у всех животных, наблюдалась первичная реакция на обтурацию дыхательных путей и их повреждение, которая характеризовалась компенсаторными реакциями со стороны дыхания (снижением ДО, МОД, p_{aO_2} , ИО и увеличением PIP) и со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардией, артериальной гипертензией и снижением SpO_2), а также нарушениями КОС и газового состава артериальной крови по типу декомпенсированного смешанного ацидоза. Коррекция параметров ИВЛ (увеличение ЧД, FiO_2 и РЕЕР), а также инфузия ощелачивающих растворов в течение 20 мин приводили к стабилизации состояния животных – возвращению показателей системной гемодинамики к исходным значениям при сохраняющихся нарушениях дыхания (таблица 1).

Развивавшаяся в дальнейшем компенсаторная стадия (продолжительностью ~ 60 мин) характеризовалась относительно стабильным состоянием животных, несмотря на постепенное снижение ДО в среднем на 25 % от исходного и ИО (с $111,2 \pm 9,7$ до $76,6 \pm 4,2$ мм рт. ст.), сочетавшееся с увеличением PIP (с 18 до 27 см вод.ст.), а также концентрации гемоглобина и гематокрита на 26 и 29 % соответственно на фоне относительно стабильных показателей системной гемодинамики (таблица 1).

Дебют фазы декомпенсации характеризовался как прогрессированием ОДН, о чем свидетельствовало снижение p_{aO_2} до $55,2 \pm$ мм рт. ст., ИО < 70 мм рт. ст., а также увеличением PIP до 29 см вод.ст., так и сердечно-сосудистой недостаточности (увеличение ЧСС – $147,7 \pm 7,2$ уд/мин, АД – $166,2 \pm 5,5/118,4 \pm 8,3$ мм рт. ст. и снижение SpO_2 – $70,9 \pm 2,8$).

Снижение ИО ниже 70 мм рт. ст. являлось основанием для рандомизации животных на две группы: контрольную и опытную. Рандомизировано было десять из четырнадцати животных. Четыре минипига были исключены из исследования в связи с недостижением ими целевого показателя моделирования в течение 60 мин после инстилляции 0,1Н раствора HCl. После рандомизации средняя масса животных в контрольной и опытной группах составила $17,1 \pm 0,3$ и $18,2 \pm 0,5$ кг, а возраст $5,8 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,3$ месяца соответственно. У животных контрольной группы после рандомизации продолжали быстро (в течение 10–20 мин) нарастать явления острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (таблица 2). Проводимая инфузионная и вазопрессорная терапия не позволили стабилизировать состояние животных, о чем свидетельствовало появление в просвете интубационной трубки кровянистой пены, количество которой быстро увеличивалось.

Таблица 1

Показатели респираторной механики, функции сердечно-сосудистой системы, КОС и газового состава артериальной крови, а также гематологических показателей и метаболитов после инстилляций 0,1 М раствора HCl у минипигов ($M \pm m$)

№ п/п	Показатели	Фон	Время после инстилляции 0,1 М раствора HCl			
			20 (n = 10)	40 (n = 10)	60 (n = 10)	80 (n = 10)
1	2	3	4	5	6	7
Системной гемодинамики						
1	ЧСС, уд/мин	96,7 ± 3,6	106,2 ± 2,9*	104,1 ± 5,3	123,2 ± 11,9*	147,7 ± 7,2*
2	АД _{сис} , мм рт. ст.	125,7 ± 3,8	142,7 ± 3,7*	142,8 ± 4,0*	146,6 ± 6,7*	166,2 ± 5,5*
3	АД _{диаст} , мм рт. ст.	86,2 ± 4,8	96,3 ± 2,7*	96,6 ± 1,5*	100,8 ± 3,6*	118,4 ± 8,3*
4	SpO ₂ , %	94,6 ± 0,6	86,6 ± 2,5*	82,9 ± 3,4*	78,6 ± 3,2*	70,9 ± 2,8*
Искусственной вентиляции лёгких						
5	ЧД, уд/мин	19,1 ± 0,3	24,7 ± 0,6*	23,5 ± 0,7*	24,2 ± 0,1*	25,1 ± 0,3*
6	ДО, мл/кг	10,0 ± 0,0	9,2 ± 0,1*	8,4 ± 0,1*	8,1 ± 0,2*	7,5 ± 0,2*
7	МОД, мл/кг/мин	188,9 ± 3,2	227,3 ± 7,2*	197,3 ± 5,6	197,1 ± 3,6	187,6 ± 7,1
8	FiO ₂	0,21 ± 0,00	0,88 ± 0,03*	0,85 ± 0,02*	0,91 ± 0,05*	93,9 ± 0,5*
9	PIР, см Н ₂ О	12,3 ± 0,3	18,6 ± 1,0*	23,1 ± 1,0*	26,8 ± 1,0*	29,2 ± 0,2*
10	РЕЕР, см Н ₂ О	0,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0			
КОС и газового состава артериальной крови						
11	pH	7,50 ± 0,01	7,43 ± 0,05*	7,46 ± 0,02*	7,36 ± 0,01*	7,39 ± 0,03*
12	p _a CO ₂ , мм рт. ст.	39,4 ± 1,9	40,2 ± 3,0	38,0 ± 1,4	42,1 ± 3,1	44,6 ± 3,2
13	p _a O ₂ , мм рт. ст.	94,1 ± 2,9	97,6 ± 10,6	75,9 ± 3,5*	68,7 ± 3,9*	55,2 ± 1,1*
14	BE, ммоль/л	7,1 ± 1,5	3,2 ± 1,8*	3,4 ± 1,8*	-1,3 ± 1,7*	1,5 ± 0,7*
15	ИО, мм рт. ст.	448,2 ± 13,6	111,2 ± 9,7*	92,0 ± 5,2*	76,6 ± 4,2*	59,9 ± 1,1*
Клинические и биохимические						
16	Гемоглобин, г/л	121,3 ± 2,7	128,6 ± 2,5*	133,7 ± 6,0*	141,8 ± 6,9*	152,4 ± 7,3*
17	Гематокрит, %	37,1 ± 0,9	38,3 ± 0,6	41,6 ± 1,5*	43,8 ± 1,7*	47,8 ± 1,7*
18	Лактат, ммоль/л	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,4	3,5 ± 0,4*	5,3 ± 0,6*	6,3 ± 0,5*
19	T _{рект} , °С	37,0 – 37,5				

Примечание: * – различие с фоном достоверно p < 0,05

Таблица 2

**Параметры ИВЛ, гемодинамические показатели, клинические, биохимические,
КОС и газового состава артериальной крови животных
контрольной группы**

№ п/п	Показатели	Фон (n = 10)	Время после инстилляций 0,1Н р-ра НСl, мин	
			80 (n = 5)	90–100 (n = 4)
1	2	3	4	5
Системной гемодинамики				
1.	ЧСС уд/мин	94,0 ± 5,3	140,0 ± 7,5*	66,8 ± 2,9*
2.	АД _{сист} , мм рт. ст.	127,0 ± 7,1	146,2 ± 8,1*	50,0 ± 4,1*
3.	АД _{диаст} , мм рт. ст.	88,2 ± 7,1	106,4 ± 8,7*	0,0 ± 0,0
4.	SpO ₂ , %	95,4 ± 0,9	53,8 ± 4,7*	0,0 ± 0,0
Искусственной вентиляции лёгких				
5.	ЧД, уд/мин	18,8 ± 0,5	25,4 ± 0,5*	24,8 ± 0,6*
6.	ДО, мл/кг	10,0 ± 0,0	7,0 ± 0,1*	5,9 ± 0,2*
7.	МОД, мл/кг/мин	188,0 ± 4,8	178,6 ± 3,2*	146,5 ± 5,8*
8.	FiO ₂	0,21 ± 0,00	0,98 ± 0,01	0,99 ± 0,01
9.	РЕЕР, см вод. ст.	0,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	
10.	PIР, см вод. ст.	12,2 ± 0,5	29,6 ± 0,1*	29,8 ± 0,3*
КОС и газового состава артериальной крови				
11.	pH	7,51 ± 0,02	7,40 ± 0,02*	7,39 ± 0,06*
12.	p _a CO ₂ , мм рт. ст.	38,4 ± 2,9	46,6 ± 1,3*	47,0 ± 13,5*
13.	p _a O ₂ , мм рт. ст.	95,4 ± 4,3	49,4 ± 1,0*	37,8 ± 1,9*
14.	BE, ммоль/л	7,3 ± 2,3	1,2 ± 0,6*	0,6 ± 1,3*
15.	ИО мм рт. ст.	454,4 ± 20,4	50,4 ± 1,0*	38,3 ± 2,0*
Клинические и биохимические				
16.	Гемоглобин, г/л	121,4 ± 4,0	162,4 ± 4,8*	152,0 ± 1,8*
17.	Гематокрит, %	38,0 ± 1,3	51,2 ± 1,2*	52,1 ± 1,7*
18.	Лактат, ммоль/л	1,7 ± 0,3	8,2 ± 0,1*	11,8 ± 0,5*
19.	T _{рект} , °C	37,0 – 37,5		
Примечание: * – различие с фоном достоверно p < 0,05				

На этом фоне развивалась синусовая тахикардия (ЧСС > 180 уд/мин) и выраженная артериальная гипертензия (АД > 180/120 мм рт.ст.). Электрокардиографически регистрировались признаки ишемии миокарда. Синусовый ритм сменялся желудочковой тахикардией. Наблюдалось падение артериального давления до критических значений, развитие брадикардии, которая быстро переходила в фибрилляцию желудочков и асистолию. Среднее время гибели животных после э/т введения 0,1Н раствора НСl в контрольной группе составило 98,1 ± 7,7 мин.

В свою очередь в опытной группе через 20 мин после перевода на TLV у всех животных наблюдалась стабилизация гемодинамических показателей, что проявлялось

как снижением ЧСС до фоновых величин, так и существенным уменьшением выраженности артериальной гипертензии (таблица 3).

При этом существенных изменений КОС и газового состава артериальной крови за исключением достоверного ($p < 0,05$) увеличения $p_a\text{CO}_2$ и ИО, а также снижения концентрации лактата в сыворотке крови зарегистрировано не было. Следует также отметить, что указанные изменения наблюдались на фоне незначительного снижения $T_{\text{рект}}$ в среднем на $0,9 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

В дальнейшем в ходе проведения TLV отмечалось постепенное снижение как ЧСС, так и артериального давления, причём последнего ниже фоновых показателей, а также увеличение сатурации кислорода. Указанные изменения наблюдались с одной стороны на фоне постепенного увеличения парциального давления кислорода и углекислого газа, гематокрита и концентрации гемоглобина, а с другой – снижения pH и дефицита оснований.

При завершении сеанса TLV перфтордекалин эвакуировался из дыхательных путей. Внешний вид эвакуированной жидкости представлен на рисунке 2.

После перевода на ИВЛ наблюдалось быстрое (в течение 10 мин) ухудшение состояния животных опытной группы, проявлявшееся тахикардией, гипертензией, уменьшением ДО и снижением SpO_2 до 0 %. Указанные выше изменения наблюдались на фоне снижения pH (до $7,21 \pm 0,03$) и $p_a\text{O}_2$ (< 50 мм рт. ст.), увеличения $p_a\text{CO}_2$ (> 100 мм рт. ст.), концентрации лактата (> 9 ммоль/л) и гематокрита (> 60 %). В дальнейшем развивалась желудочковая тахикардия, сменявшаяся брадикардией, фибрилляцией желудочков с переходом в асистолию. Среднее время до наступления летального исхода для животных опытной группы составило – $161,3 \pm 6,5$ мин.

Таблица 3

Параметры искусственной вентиляции лёгких, гемодинамические, клинические и биохимические показатели, КОС и газового состава артериальной крови животных опытной группы

№ п/п	Показатели	Фон (n = 10)	Время после инстилляцией 0,1М раствора HCl, мин				
			80 (n = 5)	100 (n = 5)	120 (n = 5)	140 (n = 5)	160 (n = 5)
1	2	3	4	5	6	7	8
Системной гемодинамики							
1.	ЧСС уд/мин	100,0 ± 3,7	129,8 ± 2,5*	101,8 ± 5,9*	88,8 ± 2,6*	85,0 ± 1,8*	85,8 ± 20,2*
2.	АД _{сис} , мм рт. ст.	124,0 ± 3,6	156,8 ± 2,5*	135,5 ± 3,0*	133,8 ± 5,1	123,8 ± 3,3	65,8 ± 29,2*
3.	АД _{диаст} , мм рт. ст.	83,8 ± 4,5	113,5 ± 2,7*	94,5 ± 3,1*	94,0 ± 0,9*	84,0 ± 2,3	30,0 ± 30,0*
4.	SpO ₂ , %	93,5 ± 1,3	77,8 ± 1,3*	78,5 ± 4,7*	85,8 ± 2,7*	88,5 ± 2,2*	0,0 ± 0,0*
Искусственной вентиляции лёгких							
5.	ЧД уд/мин	19,4 ± 1,1	25,2 ± 0,2*	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,1	26,2 ± 1,3*
6.	ДО мл/кг	10,0 ± 0,0	7,7 ± 0,1	22,5 ± 1,0	22,8 ± 1,1	23,0 ± 1,2	6,3 ± 0,2*
7.	ОО, мл/кг	—	—	22,0 ± 0,9	22,4 ± 0,9	23,0 ± 0,9	—
8.	МОД мл/кг/мин	194,0 ± 10,8	194,5 ± 1,2	75,3 ± 3,4	76,2 ± 3,9	77,1 ± 4,5	169,0 ± 8,0*
9.	FiO ₂	0,21 ± 0,00	0,89 ± 0,01*	0,80 ± 0,00*	0,80 ± 0,00*	0,80 ± 0,00*	94,5 ± 0,9*
10.	РЕЕР, см вод.ст.	0,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	—	—	—	5,0 ± 0,0
11.	PIР, см вод.ст.	12,5 ± 0,6	28,8 ± 0,1*	—	—	—	29,5 ± 0,3*
КОС и газового состава артериальной крови							
12.	pH	7,48 ± 0,02	7,33 ± 0,01*	7,34 ± 0,01*	7,32 ± 0,01*	7,27 ± 0,01*	7,21 ± 0,03*
13.	p _a CO ₂ , мм рт. ст.	40,8 ± 1,5	45,0 ± 0,7	52,3 ± 4,2*	59,0 ± 3,2*	69,5 ± 2,0*	75,0 ± 10,7*
14.	p _a O ₂ , мм рт. ст.	92,5 ± 3,9	60,5 ± 1,5*	61,0 ± 2,7*	66,8 ± 2,7*	80,0 ± 2,9*	33,3 ± 4,4*
15.	BE, ммоль/л	6,9 ± 1,1	0,4 ± 0,3*	5,1 ± 0,4	3,2 ± 0,7*	3,4 ± 0,6*	1,8 ± 0,2*
16.	ИО мм рт. ст.	440,5 ± 18,5	69,8 ± 2,6*	76,5 ± 3,2*	83,3 ± 3,3*	100,0 ± 3,6*	35,3 ± 4,7*

1	2	3	4	5	6	7	8
Клинические и биохимические							
17.	Гемоглобин, г/л, г/л	121,3 ± 4,6	146,8 ± 1,1*	157,8 ± 5,0*	173,8 ± 7,5*	184,0 ± 5,4*	187,8 ± 4,2*
18.	Гематокрит, %	36,0 ± 1,5	45,5 ± 0,2*	51,8 ± 1,5*	55,5 ± 1,4*	58,3 ± 1,2*	62,3 ± 1,6*
19.	Лактат, ммоль/л	3,5 ± 0,7	4,5 ± 0,1	5,4 ± 0,6*	5,0 ± 0,5*	4,3 ± 0,2	11,5 ± 0,4*
20.	T _{рект} , °C	37,0 – 37,5		36,0 – 37,0			
Примечание: * – различие с фоном достоверно p <0,05							

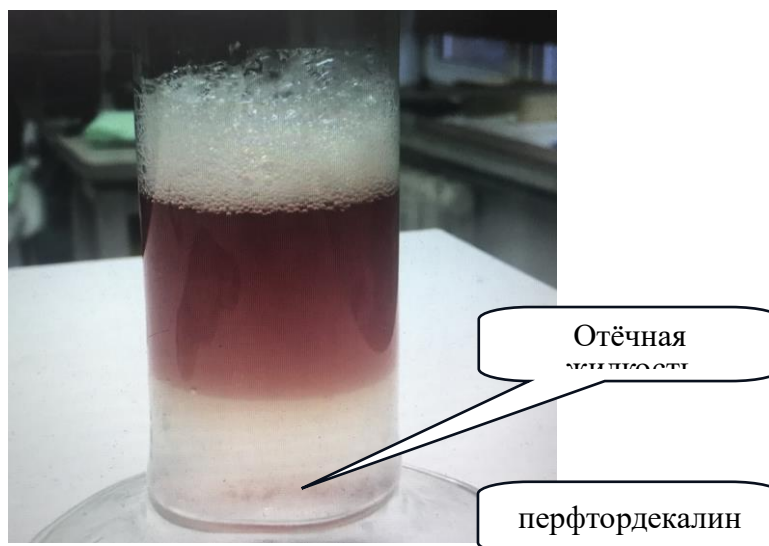


Рисунок 2. Внешний вид дыхательной жидкости эвакуированной из дыхательных путей при завершении жидкостной искусственной вентиляции лёгких

При анализе динамики изменения ИО, являющегося дифференциальным показателем состояния газообмена в лёгких было установлено, что в опытной группе в течение всего времени проведения TLV наблюдалось увеличение этого показателя также как и p_aO_2 , что свидетельствовало об улучшении перфузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (рисунок 3).

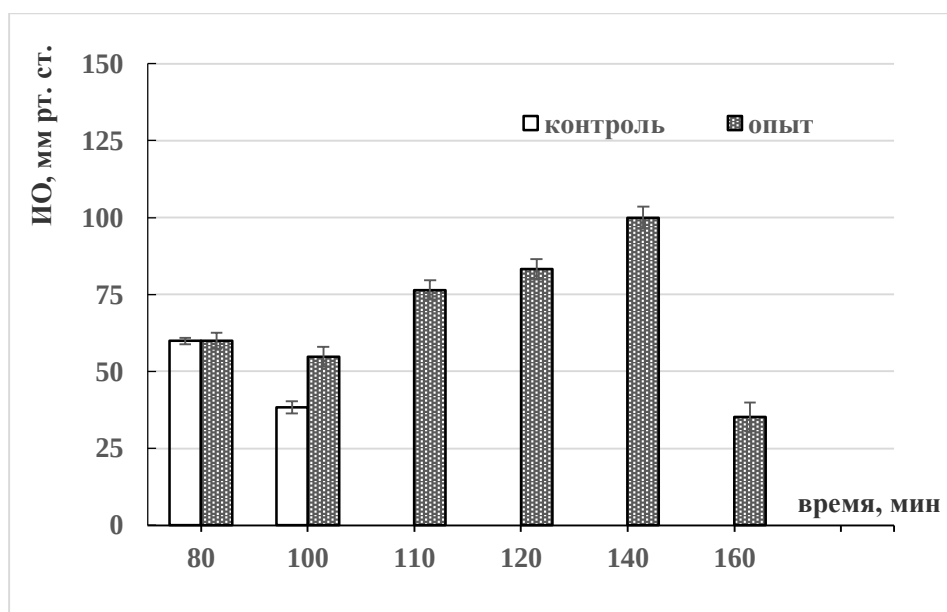


Рисунок 3. Изменение индекса оксигенации в контрольной и опытной группе после инстилляции 0,1Н раствора соляной кислоты

При изучении времени наступления летального исхода (от момента э/т введения 0,1Н раствора HCl до остановки сердечной деятельности) было установлено, что в опытной группе оно было в 1,64 раза больше, чем в контрольной ($161,3 \pm 6,5$ и

98,1 ± 7,7 мин соответственно; $p < 0,05$), в то время как время выживания в альвеолярной стадии отёка (от момента снижения ИО > 70 мм рт. ст. до остановки сердечной деятельности) было в 5,92 раза больше (78,7 ± 5,8 и 13,3 ± 1,9 мин соответственно; $p < 0,05$).

При анализе результатов патологоанатомического исследования было установлено, что существенных различий в макроскопической картине у животных контрольной и опытной групп зарегистрировано не было. Так у всех животных содержимое трахеи и бронхов было представлено большим количеством пенистой желтоватой жидкостью. В плевральных полостях наблюдалось большое количество прозрачной красноватой жидкости (до 200 мл в контрольной и 250 мл в опытной группе). Легкие занимали плевральные полости на $\frac{2}{3}$ объёма. Плевра была пятнистой с бледно-розовыми и красно-коричневыми очагами. Ткань лёгких на разрезе бледно-розовая, с темно-красными очагами и сливными участками, с поверхности без отделяемого.

Однако при микроскопическом исследовании отмечались существенные различия между группами. В контрольной группе в лёгких определялся альвеолярный отёк и полнокровие сосудов, в верхних долях эмфизема преобладала над дистелектазами, а в нижних – определялись распространённые дистелектазы. В то время как в опытной группе как в верхних, так и в нижних отделах эмфизема преобладала над дистелектазами, определялось полнокровие сосудов, а в 40 % случаев наблюдалась очаговая лейкоцитарная инфильтрация. Тем не менее несмотря на различия в микроскопической картине гибель животных опытной и контрольной группы была вызвана острой дыхательной недостаточностью.

Обсуждение полученных результатов

Эндотрахеальное введение 0,1Н раствора HCl в объёме 15,0 мл/кг позволяет создать воспроизводимую экспериментальную модель быстро прогрессирующего ТОЛ на фоне проводимой респираторной и медикаментозной терапии с фактическим выходом около 70 %. Разработанная экспериментальная модель ТОЛ для минипигов характеризуется стадийностью течения патологического процесса и имеет следующие периоды: первичной реакции, компенсации и декомпенсации. При этом начиная со стадии первичной реакции у животных начинает формироваться интерстициальный отёк лёгких, который в стадии декомпенсации переходил в альвеолярный. Последний характеризуется быстрым накоплением отёчной жидкости в просветах альвеол и бронхов, что приводило к быстрому прогрессированию ОДН, несмотря на проводимую ИВЛ в режиме рекомендованном клиническими рекомендациями для лечения ОРДС [31, 32].

При этом ОДН проявляется серьёзными нарушениями диффузии O_2 через альвеолярно-капиллярную мембрану в кровь, в то время как проницаемость ее для CO_2 изменяется в меньшей степени. Нарушение диффузии кислорода может приводить к развитию гипоксемии [33, 34], о чем свидетельствует быстрое снижение ИО, а также прогрессированию смешанного ацидоза, в том числе и его метаболической составляющей за счёт гиперлактатемии, даже несмотря на его коррекцию большими дозами гидрокарбоната натрия. Указанные выше изменения в сочетании с гиповолемией ведут к нарушениям системной гемодинамики и являются причиной развития неблагоприятного исхода.

В свою очередь наибольший интерес представляет возможный механизм действия TLV при ТОЛ, который на основании анализа литературы и собственных экспериментальных данных можно представить следующим образом (рисунок 5). В процессе TLV насыщенный кислородом перфторуглерод, с одной стороны, проникает в альвеолы и за счёт высокой плотности вытесняет отёчную жидкость и продукты распада, тем самым расправляя их и увеличивая поверхность газообмена и обеспечивая альвеолярный рекрутмент. С другой стороны, также за счёт высокой плотности и удельной массы ПФУ жидкость создаёт повышенное давление в конце выдоха (ПФУ–РЕЕР), тем самым уменьшая интерстициальный отёк и перераспределяя лёгочный кровоток. Указанные два механизма в конечном счёте увеличивают соотношение вентиляция/перфузия и, как следствие этого, повышают p_aO_2 . Кроме того, благодаря низкому поверхностному натяжению перфторуглероды должны повышать лёгочный комплаенс, увеличивать дыхательный объём и тем самым улучшать вентиляцию, что, в свою очередь, должно проявляться снижением p_aCO_2 .

Однако в нашем исследовании, несмотря на существенное улучшение оксигенации (увеличение p_aO_2 и ИО), в процессе TLV постепенно прогрессировали нарушения вентиляции, о чем свидетельствовало увеличение p_aCO_2 . Обращало на себя внимание, что развитие декомпенсированного дыхательного ацидоза не сопровождалось метаболическими расстройствами, что подтверждалось незначительным снижением ВЕ в сочетании с нормальными концентрациями лактата в сыворотке крови. По нашему мнению, повышение p_aCO_2 , ассоциированное с развитием дыхательного ацидоза, было обусловлено преимущественно особенностями проведения TLV с использованием ПФД, а не прогрессированием вентиляционных нарушений в процессе развития ТОЛ, поскольку аналогичный эффект наблюдался и у интактных животных [35-37].



Рисунок 5. Механизм действия жидкостной искусственной вентиляции лёгких при токсическом отёке лёгких

Тем не менее, о прогрессировании ТОЛ на фоне проводимой TLV свидетельствовало постепенное развитие абсолютной гиповолемии вследствие потери жидкости и белка за счёт удаления большого количества отёчной жидкости, плохо компенсируемые введением плазмозаменителей. Подтверждением чему могут являться данные патологоанатомического исследования в соответствии с которыми в опытной группе было обнаружено большее количество жидкости в плевральных полостях по сравнению с контрольной, а также количество удалённой отёчной жидкости в процессе проведения TLV.

Перевод животных с жидкостной на газовую вентиляцию сопровождался быстрой декомпенсацией состояния, характеризовавшейся прогрессированием дыхательной недостаточности, в первую очередь нарушений оксигенации, и развитием фатальных нарушений гемодинамики.

Обращали на себя внимание также гистологические различия в лёгких у животных контрольной и опытной групп. При этом в контрольной группе наличие распространенных дистелектазов в нижних отделах лёгких было связано, судя по всему, с преимущественным поступлением введённого раствора HCl именно в эти отделы, тогда как в верхние отделы он попадал в меньшей степени, о чём свидетельствовало преобладание эмфиземы. В то время как в опытной группе во всех отделах эмфизема преобладала над дистелектазами, что было скорее всего связано со смыванием части, введённой HCl перфтордекалином в процессе TLV. В свою очередь, наблюдавшаяся в 40 % случаев очаговая лейкоцитарная инфильтрация была обусловлена реакцией на введение ПФУ жидкости. Однако, несмотря на различия в гистологической картине между контрольной и опытной группами, по данным патологоанатомического исследования причина гибели животных была одинаковой – острая дыхательная недостаточность.

Подводя итог проведённым исследованиям, можно говорить о том, что на крупных лабораторных животных подтверждена возможность использования TLV для лечения токсического отёка лёгких, в том числе и в альвеолярной его стадии.

Выводы

1. Эндотрахеальное введение минипигам 0,1N раствора HCl в дозе 15,0 мл/кг позволяет получить воспроизводимую (с выходом ~ 70%) экспериментальную модель тяжёлой формы ОРДС токсического генеза (токсического отёка лёгких). Экспериментальная модель характеризуется стадийностью развития патологического процесса (стадиями: начальных проявлений, компенсации и декомпенсации), основным

проявлением которого являлась ОДН, не поддающаяся терапии существующими методами респираторной поддержки. По своим основным клиническим проявлениям экспериментальная модель соответствует крайне тяжёлому отравлению хлором и может быть использована для изучения эффективности различных вариантов респираторной терапии, в том числе и TLV.

2. Применение нормотермической TLV, в отличие от ИВЛ, за счёт удаления отёчной жидкости из дыхательных путей увеличивает поверхность диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, что приводит к уменьшению выраженности гипоксемии и, как следствие, более чем в 1,5 раза увеличивает среднее время наступления летального исхода и более чем в 5 раз — время выживания в альвеолярной стадии отёка по сравнению с контролем. Однако, оказывая положительное влияние на оксигенацию, TLV в использованном в исследовании режиме не обеспечивает необходимую вентиляцию, о чем свидетельствовало постепенное увеличение $p_a\text{CO}_2$ во время её проведения. Смена жидкостной ИВЛ на газовую ИВЛ сопровождается быстрой декомпенсацией состояния животных и развитием неблагоприятного исхода вследствие быстрого прогрессирования гипоксемии и острой дыхательной недостаточности.

3. На основании полученных результатов можно говорить о необходимости совершенствования технологии TLV, использованной в данном исследовании, и, в первую очередь, реализации аппаратных решений, направленных на улучшение удаления углекислого газа из организма, а также использование в качестве дыхательной жидкости ПФУ жидкостей с меньшей кинематической вязкостью по сравнению с перфтордекалином. Ещё одно направление, которое может позволить решить проблему гиперкапнии, основано на снижении продукции углекислого газа самим организмом. В качестве такого подхода может быть использована терапевтическая гипотермия, в том числе инициированная TLV, а также состояние искусственного гипобиоза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лужников Е.А. ред. *Медицинская токсикология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014
2. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко ред. *Интенсивная терапия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. Т. 1.
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021–2022. М.: 2022; 145–164
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 г. – М.: ФГБУ «НМИЦ Роспотребнадзора»: 2023: 50–173.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2005 году». — М.: ФГБУ «НМИЦ Роспотребнадзора»; 2006:
6. Malek R., Soufi S. Pulmonary edema [Электронный ресурс] // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557611/>
7. Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(26): 2788–2796. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr052699>.
8. Sureka B., Bansal K., Arora A. Pulmonary edema – cardiogenic or noncardiogenic? *J Family Med Prim Care*. 2015; 4(2): 290. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154684>.
9. Марино П.Л. *Интенсивная терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022: 522–529.
10. Huynh Tuong A., Desprésaux T., Loeb T. et al. Emergency management of chlorine gas exposure – a systematic review. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2019; 57(2): 77–98. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519193>.
11. Björkbom D.M., Brabrand M. Delayed pulmonary edema following toxic inhalation. *Emergency Medicine Australasia*. 2018; 17(4): 203–211. <https://doi.org/10.52964/AMJA.0732>.
12. Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Баринов В.А. и др. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть I: Классификация методов (аналитический обзор). *Медлайн.ру*. 2023; 24: 1368–1397.

<https://www.medline.ru/public/art/tom24/art93.html>

13. Bercker S., Petroff D., Polze N. et al. ECMO use in Germany: An analysis of 29,929 ECMO runs. *PLoS One*. 2021; 16(12): e0260324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260324>.

14. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Ann Med*. 1997; 29(6): 509–517. <https://doi.org/10.3109/07853899709007475>.

15. Deatherage L., Biddle C. Liquid ventilation innovations in ventilator management. *AANA J*. 1998; 66(2):161–168.

16. Curtis S.E., Peek J.T. Effects of progressive intratracheal administration of perflubron during conventional gas ventilation in anesthetized dogs with oleic acid lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1994; 345 :51–58. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2468-7_7.

17. Curtis S.E., Tilden S.J., Bradley W.E. et al. Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1994; 361: 449–456. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1875-4_79.

18. Davies M. Liquid ventilation. *J. Paediatr. Child Health*. 1999; 35(5): 434–437. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.355404.x>.

19. Nocentini G., Maclaren G., Bartlett R., et al. Perfluorocarbons in research and clinical practice: A narrative review. *ASAIO J* 2023; 69(12): 1039–1048. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000002017>.

20. Wei F., Hu Y., Jiang M., et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(4): 2141–2151. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1275>.

21. Hill S.E. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials. *Shock*. 2019; 52(1S): 60–64. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001045>.

22. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А. и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома. *Медлайн.ру*. 2022; 23: 515–555.

23. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0404-8>.

24. Voelker M.T., Laudi S., Henkelmann J., Bercker S. Extracorporeal membrane oxygenation and perfluorocarbon in a therapy refractory case of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2022; 113(5): e355–e358. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.07.045>.

25. Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Бонитенко Е.Ю. Обоснование возможности использования жидкостной искусственной вентиляции лёгких для лечения острого респираторного дистресс-синдрома токсического генеза. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(8): 506–517. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-506-517>.
26. Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62: 718–732. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
27. Hernan L.J. Fuhrman B.P., Kaiser R.E. et al. Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit. Care Med.* 1996; 24(3): 475–481. <https://doi.org/10.1097/00003246-199603000-00018>.
28. Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Глухов Д.В., Шишков А.Ю., Безруков А.А. *Аппарат вентиляции лёгких жидкостью*: пат. RU 2732639 С1 Рос. Федерация: МПК А61М 16/00; № 2019123456.
29. Бейли Н. *Статистические методы в биологии*. М.: Мир; 1963.
30. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладной программы STATISTICA*. М.: «Медиа Сфера»; 2002.
31. Amato M.B.P., Meade M.O., Slutsky A.S. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(8):747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>.
32. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Острый респираторный дистресс-синдром (у взрослых пациентов). Клинические рекомендации (пересмотр 2025 г.). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2025; (4): 7–68. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68>.
33. Pipeling M.R., Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2010; 304(22): 2521–2527. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1752>.
34. Guérin C., Albert R.K., Beitler J. et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Medicine.* 2020; 46(12): 2385–2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>.
35. Bull J.L., Tredici S., Fujioka H. et al. Effects of respiratory rate and tidal volume on gas exchange in total liquid ventilation. *ASAIO J.* 2009; 55(4): 373–381. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181a793b5>.
36. Nadeau M., Sage M., Kohlhauer M. et al. Thermal dynamics in newborn and juvenile models cooled by total liquid ventilation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2016; 63(7):

1483–1491. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2496938>.

37. Sage M., Nadeau M., Kohlhauser M. et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics. *Cryobiology*. 2016;73(1):99–101. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.05.009>.

REFERENCES

1. Luzhnikov E.A. *Medical Toxicology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russian).
2. Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N., editors. *Intensive Care: National Guidelines*. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian)
3. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. State Report on the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation, 2021–2022. Moscow; 2022:145–164. (In Russian).
4. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. State Report on the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation, 2023. Moscow: National Medical Research Center of Rospotrebnadzor; 2023:150–173. (In Russian).
5. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. State Report on the Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation, 2005. Moscow; 2006. 256 p. (In Russian).
6. Malek R., Soufi S. Pulmonary edema [Электронный ресурс]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557611/> (дата обращения: 20.02.2024).
7. Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(26): 2788-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp052699>.
8. Sureka B., Bansal K., Arora A. Pulmonary edema – cardiogenic or noncardiogenic? *J Family Med Prim Care*. 2015; 4(2): 290. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154684>.
9. Marino PL. *The ICU Book*. 2nd ed. Moscow; 2022:522–529. (In Russian).
10. Huynh Tuong A., Desprésaux T., Loeb T. et al. Emergency management of chlorine gas exposure – a systematic review. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2019; 57(2): 77-98. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519193>.
11. Björkbom D.M., Brabrand M. Delayed pulmonary edema following toxic inhalation. *Emergency Medicine Australasia*. 2018; 17(4): 203-211. <https://doi.org/10.52964/AMJA.0732>.
12. Bonitenko E.Y., Belyakova N.A., Barinov V.A. et al. Perfluorocarbon use in the

treatment of severe bronchopulmonary pathology. Part I: classification of methods. *Medline.ru*. 2023;24:1368–1397. (In Russian).

13. Bercker S., Petroff D., Polze N. et al. ECMO use in Germany: An analysis of 29,929 ECMO runs. *PLoS One*. 2021; 16(12) :e0260324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260324>.

14. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Ann Med*. 1997; 29(6): 509-17. <https://doi.org/10.3109/07853899709007475>.

15. Deatherage L., Biddle C. Liquid ventilation innovations in ventilator management. *AANA J*. 1998; 66(2): 161-8.

16. Curtis S.E., Peek J.T. Effects of progressive intratracheal administration of perflubron during conventional gas ventilation in anesthetized dogs with oleic acid lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1994; 345: 51-8. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2468-7_7.

17. Curtis S.E., Tilden S.J., Bradley W.E. et al. Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1994; 361: 449-56. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1875-4_79.

18. Davies M. Liquid ventilation. *J. Paediatr. Child Health*. 1999; 35(5): 434-7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.355404.x>.

19. Nocentini G., Maclaren G., Bartlett R., et al. Perfluorocarbons in research and clinical practice: A narrative review. *ASAIO J* 2023;69(12):1039-1048. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000002017>.

20. Wei F., Hu Y., Jiang M., et al. Effect of perfluorocarbon partial liquid ventilation-induced hypothermia on dogs with acute lung injury. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(4): 2141-2151. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1275>.

21. Hill S.E. Perfluorocarbons: knowledge gained from clinical trials. *Shock*. 2019; 52(1S): 60-64. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001045>.

22. Barinov V.A., Bonitenko E.Y., Belyakova N.A. et al. Perfluorocarbon liquids in the treatment of respiratory distress syndrome. *Medline.ru*. 2022; 23: 515–555. (In Russian).

23. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0404-8>.

24. Voelker M.T., Laudi S., Henkelmann J., Bercker S. Extracorporeal membrane oxygenation and perfluorocarbon in a therapy refractory case of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2022; 113(5): e355-e358. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.07.045>.

25. Isabekov N.R., Tonshin A.A., Bonitenko E.Y. Liquid ventilation for toxic ARDS. *Russ J Occup Health Ind Ecol.* 2024 ;64(8): 506–517. (In Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-8-506-517>.
26. Bonitenko E.Y., Kashuro V.A., Basharin V.A. Modeling issues in experimental toxicology. *Russ J Occup Health Ind Ecol.* 2022; 62(11): 718–732. (In Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
27. Hernan L.J. Fuhrman B.P., Kaiser R.E. et al. Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit. Care Med.* 1996; 24(3): 475-81. <https://doi.org/10.1097/00003246-199603000-00018>.
28. Bonitenko E.Yu., Tonshin A.A., Glukhov D.V., Shishkov A.Yu., Bezrukov A.A. *Apparatus for liquid lung ventilation*. Patent No. RU 2732639 C1; 2020 (in Russian).
29. Bailey N.T. J. *Statistical Methods in Biology*. Moscow: Mir; 1963. 271 p. (In Russian).
30. Rebrova O.Y. *Statistical Analysis of Medical Data Using STATISTICA*. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p. (In Russian).
31. Amato M.B.P., Meade M.O., Slutsky A.S. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2015; 372(8): 747-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1410639>.
32. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Acute respiratory distress syndrome in adults. Clinical guidelines (2025 revision). *Vestn Intens Ter.* 2025; (4): 7–68. (In Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-4-7-68>.
33. Pieling M.R., Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2010; 304(22): 2521-7 <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1752>.
34. Guérin C., Albert R.K., Beitler J. et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Medicine.* 2020; 46(12): 2385-2396. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>.
35. Bull J.L., Tredici S., Fujioka H. et al. Effects of respiratory rate and tidal volume on gas exchange in total liquid ventilation. *ASAIO J.* 2009; 55(4): 373-81. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181a793b5>.
36. Nadeau M., Sage M., Kohlhauer M. et al. Thermal dynamics in newborn and juvenile models cooled by total liquid ventilation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2016; 63(7): 1483-91. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2496938>.
37. Sage M., Nadeau M., Kohlhauer M. et al. Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics. *Cryobiology.* 2016; 73(1): 99-101. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.05.009>.