

УДК 615.917 + 616.24-005.98

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ИНТОКСИКАЦИИ КРОЛИКОВ ПРОДУКТАМИ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ ФТОРОПЛАСТА-4

© 2024 г. П. Г. Толкач^{1,*}, Д. М. Ярошенко¹, А. А. Ховпачев¹, Д. Т. Сизова¹,
Ю. Д. Илатовская², Г. Ю. Грачёва^{2,3}, В. А. Башарин¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

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

*e-mail: pgtolkach@gmail.com

Поступила в редакцию 19.02.2024 г.

После доработки 24.02.2024 г.

Принята к публикации 20.03.2024 г.

Ингаляционное поступление ацилирующих пульмонотоксикантов (фосген, перфторизобутилен) приводит к формированию токсического отека легких, фармакологические подходы к лечению которого малоэффективны. Для лечения отека легких нетоксического генеза успешно применяют респираторную терапию. Данные об эффективности респираторной поддержки при токсическом отеке легких ограничены. Цель исследования — экспериментальная оценка эффективности проведения протективной искусственной вентиляции легких с поддержанием положительного давления в конце выдоха в раннем периоде интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4. В экспериментальном исследовании установлено, что раннее проведение протективной искусственной вентиляции легких с поддержанием положительного давления в конце выдоха — эффективный подход для коррекции токсического отека легких у кроликов в раннем периоде интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4, обладающими пульмонотоксическим действием. Проведение респираторной поддержки может быть перспективным подходом для лечения токсического отека легких, вызванного интоксикацией ацилирующими пульмонотоксикантами.

Ключевые слова: протективная искусственная вентиляция легких, положительное давление в конце выдоха, токсический отек легких, респираторная поддержка, фторопласт

DOI: 10.31857/S0042132424040063, EDN: PPEBND

ВВЕДЕНИЕ

Ацилирующие агенты (фосген и перфторизобутилен) широко применяются в различных отраслях промышленности как исходные компоненты для синтеза пластмасс, красителей, пестицидов и др. (Паншин, 1978; Grainge, Rice, 2010; Jugg, 2016). Помимо этого, перфторизобутилен может образовываться при горении фторсодержащих полимерных материалов, например фторопласта (Meng et al., 2010; Patocka, 2019). При случайном или преднамеренном поступлении ацилирующих агентов в окружающую среду может появиться большое число пострадавших, что приведет к сверхнормативной нагрузке на систему здравоохранения (Graham et al.,

2018; Patocka, 2019). Данные вещества обладают высокой токсичностью, при ингаляционном поступлении приводят к отеку легких, проявляющемуся после скрытого периода, который может длиться до 48 ч (Grainge, Rice, 2010). В экспериментах на лабораторных животных продемонстрировано, что патологические процессы, прогрессирующие в легких при моделировании интоксикации фосгеном и перфторизобутиленом, имеют схожие черты, что предполагает общность их механизмов действия (Muir et al., 2005). Эти токсиканты представляют собой сильные электрофилы, которые вступают в реакцию ацилирования с нуклеофильными компонентами макромолекул, поэтому их на-

зывают ацилирующими агентами. Поскольку их ингаляционное воздействие приводит к поражению легких, их можно объединить в общую группу — ацилирующие пульмонотоксиканты. Следует отметить, что на сегодня окончательный механизм пульмонотоксического действия ацилирующих агентов окончательно не изучен (Башарин и др., 2019; Patocka, 2019), эффективные фармакологические подходы к проведению этиотропной и патогенетической терапии отсутствуют (Parkhouse et al., 2007; Meng et al., 2010).

Существует ряд сходств между отеком легких, вызванным воздействием ацилирующих пульмонотоксикантов, и отеком легких нетоксического генеза (например, кардиогенный отек легких): нарушение целостности альвеолярного барьера, артериальная гипоксемия и др. (Parkhouse et al., 2007). Исходя из этого, можно предположить, что методы, разработанные для лечения отека легких нетоксического генеза, могут быть использованы для лечения отека легких химической этиологии (Graham et al., 2018). В клинической медицине для купирования отека легких нетоксического генеза применяют протективную искусственную вентиляцию легких с поддержанием положительного давления в конце выдоха — протективную ИВЛ с ПДКВ (Parkhouse et al., 2007; Graham et al., 2018). Предположительно, данный вид респираторной поддержки может быть использован и для лечения отека легких, вызванного интоксикацией ацилирующими пульмонотоксикантами (Башарин и др., 2019).

Цель исследования — в экспериментах на кроликах оценить эффективность проведения протективной ИВЛ с ПДКВ в раннем периоде интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модельного ацилирующего пульмонотоксиканта использовали продукты термического разложения фторопласта-4, содержащие перфторизобутилен, которым в первую очередь обусловлена токсичность образующейся газовой смеси (Паншин, 1978).

Работа проведена на кроликах-самцах породы Советская шиншилла ($n = 12$). При проведении исследования соблюдали правила экспериментальной работы с использованием лабораторных животных. Для выведения животных из эксперимента осуществляли внутривенное введение 10%-ного раствора лидокаина. Кроликов разделили на группы (в каждой группе $n = 3$): интактные; контроль (животные находились в ингаляционной камере в течение 15 мин,

дышали атмосферным воздухом, через 1 ч им начинали протективную ИВЛ с ПДКВ); интоксикация (животных подвергали ингаляционному воздействию продуктов термодеструкции фторопласта-4); лечение (животных подвергали ингаляционному воздействию продуктов термодеструкции фторопласта-4, через 1 ч им начинали протективную ИВЛ с ПДКВ).

Кроликов подвергали тяжелой ингаляционной интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4 в концентрации, соответствующей двум средним летальным (экспозиция — 15 мин). Содержание монооксида углерода и кислорода в ингаляционной камере измеряли с помощью газоанализатора Автотест-02.02 (МЕТА, Россия).

Для индукции анестезии кроликам вводили раствор тилетамина+золазепама (Золетил 100, Virbac, France) 15 мг/кг, внутривенно и пипекурония бромид (Gedeon Richter Ltd., Hungary) 1 мг/особь, внутривенно. После достижения седации и миорелаксации осуществляли интубацию трахеи (трубка № 3,0 с манжетой). Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппаратов Mindray SynoVent E3 (Mindray, China) и Medtronic Puritan Bennett 840 (Medtronic, USA) в режиме принудительной вентиляции с контролем по давлению. Начало вентиляции осуществляли с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) — 0,3, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 5 см вод.ст., пиковое давление — 13–15 см вод.ст., частота дыхания — $35\text{--}40 \times \text{мин}^{-1}$, на этом фоне дыхательный объем составил 20–25 мл, а минутный объем дыхания — 0,7–1,0 л/мин. Поддержание анестезии осуществляли путем введения тилетамина+золазепама ($5 \text{ мг} \times \text{ч}/\text{кг}$ внутривенно с помощью инфузомата) и пипекурония бромида ($0,5 \text{ мг}/\text{особь}$ внутривенно при появлении спонтанного дыхания). Респираторную поддержку животным группы контроль и лечение начинали через 1 ч после воздействия, проводили в течение 5 ч.

Во время проведения респираторной поддержки осуществляли мониторинг сатурации гемоглобина крови и парциального давления диоксида углерода в выдыхаемом воздухе (PeCO_2) с помощью ветеринарного монитора Mindray uMEC12 Vet (Mindray, China), выполняли аускультацию. Непосредственно перед началом проведения респираторной поддержки и выведением животных из эксперимента выполняли анализ газового состава артериальной крови с помощью портативного анализатора i-STAT (Abbott Laboratories, USA). Определяли показатель кислотности (pH), парциальное давление кислорода, парциальное давление уг-

лекислого газа. При проведении анализа газового состава артериальной крови учитывали FiO_2 и ректальную температуру. В качестве интегрального параметра рассчитывали индекс оксигенации (ИО) — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) (Ярошецкий, 2020).

Через 6 ч после окончания воздействия выводили из эксперимента кроликов групп контроль, интоксикация и лечение, извлекали легкие, проводили макроскопическое исследование.

Полученные экспериментальные данные выражали в виде медианы, первого и третьего квартилей — $\text{Me} [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух и более независимых групп использовали критерий Краскела—Уоллиса и критерий Ньюмана—Кейлса. Для сравнения связанных данных использовали Т-критерий Уилкоксона. О значимости различий между группами судили при уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отдельной серии экспериментов кроликам группы контроль через 1 ч после воздействия атмосферного воздуха осуществили индукцию анестезии, интубировали трахею, наладили респираторную поддержку, исходное значение ПДКВ составило 5 см вод.ст. Протективную ИВЛ с ПДКВ проводили в течение 5 ч, за это время дважды увеличивали ПДКВ на 2 см вод.ст., через 3 и 4.5 ч после воздействия. На этом фоне пиковое давление составило 15–17 см вод.ст., дыхательный объем — 25–30 мл. На фоне проведения респираторной поддержки сатурация и PeCO_2 не отличались от фоновых значений (рис. 1а,б). Показатели газового состава артериальной крови, определенные через 1 и 6 ч после воздействия атмосферного воздуха, не отличались от показателей интактных животных. Выявленные через 6 ч после воздействия атмосферного воздуха увеличения paO_2 и ИО связаны с тем, что у животных группы контроль FiO_2 составила 0.3, в группе интактные FiO_2 — 0.21 (табл. 1).

Легочный коэффициент кроликов группы контроль, определенный через 6 ч после воздействия атмосферного воздуха, не значимо отличался от легочного коэффициента интактных животных (рис. 2).

Термодеструкция навески фторопласта-4 приводила к поступлению в ингаляционную камеру аэрозоля белого цвета. Раздражающего действия аэрозоля на кроликов выявлено не было. Концентрация монооксида углерода в ингаля-

ционной камере, определенная после окончания термодеструкции, составила 350 [328; 364] ppm, что соответствует менее 0.1 LC_{50} для грызунов (Завирский и др., 2020). Содержание кислорода в ингаляционной камере при одновременном нахождении трех кроликов снижалось не более чем на 1.0%. После извлечения кроликов из ингаляционной камеры их состояние не отличалось от интактных животных. Животные группы интоксикация дышали атмосферным воздухом, животным группы лечение через 1 ч после воздействия осуществляли респираторную поддержку с указанными ранее параметрами.

Через 2.5–3 ч после воздействия у животных групп интоксикация и лечение определили снижение сатурации и увеличение PeCO_2 . У кроликов группы лечение выполнили увеличение ПДКВ на 2 см вод.ст., при этом пиковое давление составило 15–17 см вод.ст., дыхательный объем — 24–28 мл. На этом фоне отметили увеличение сатурации и снижение PeCO_2 до фоновых значений. Через 4–4.5 ч после воздействия у кроликов группы лечение вновь определили снижение сатурации и нарастание PeCO_2 . Еще одно увеличение ПДКВ на 2 см вод.ст. (с сохранением дыхательного объема 25–30 мл) привело к нормализации исследуемых параметров. Через 6 ч после воздействия сатурация у кроликов группы лечение была выше (96 [94; 98] %, $p < 0.05$), а PeCO_2 — ниже (48 [45; 49] мм рт.ст., $p < 0.05$), по сравнению с показателями кроликов группы интоксикация (85 [83; 88] % и 58 [55; 61] мм рт.ст.), и не отличались от фоновых значений и показателей животных группы контроль (рис. 1). При проведении аускультации через 6 ч после воздействия у кроликов группы интоксикация определили влажные мелкопузырчатые хрипы, у животных группы лечение хрипов не выявили.

Показатели газового состава артериальной крови кроликов групп интоксикация и лечение, определенные через 1 ч после воздействия, не отличались от животных группы контроль. Через 6 ч после воздействия у кроликов группы интоксикация определили артериальную гипоксемию (снижение ИО до 290 [271; 306]) и гиперкапнию (paCO_2 — 52.8 [50.5; 53.4]). Данные изменения проводили к формированию ацидоза. У кроликов группы лечение на фоне проводимой респираторной поддержки признаков артериальной гипоксемии (ИО — 600 [566; 638]) выявлено не было, paCO_2 было ниже ($p < 0.05$), по сравнению с показателем кроликов группы интоксикация, значимого снижения pH не выявили (табл. 1).

При проведении макроскопического исследования легких кроликов группы интоксикация

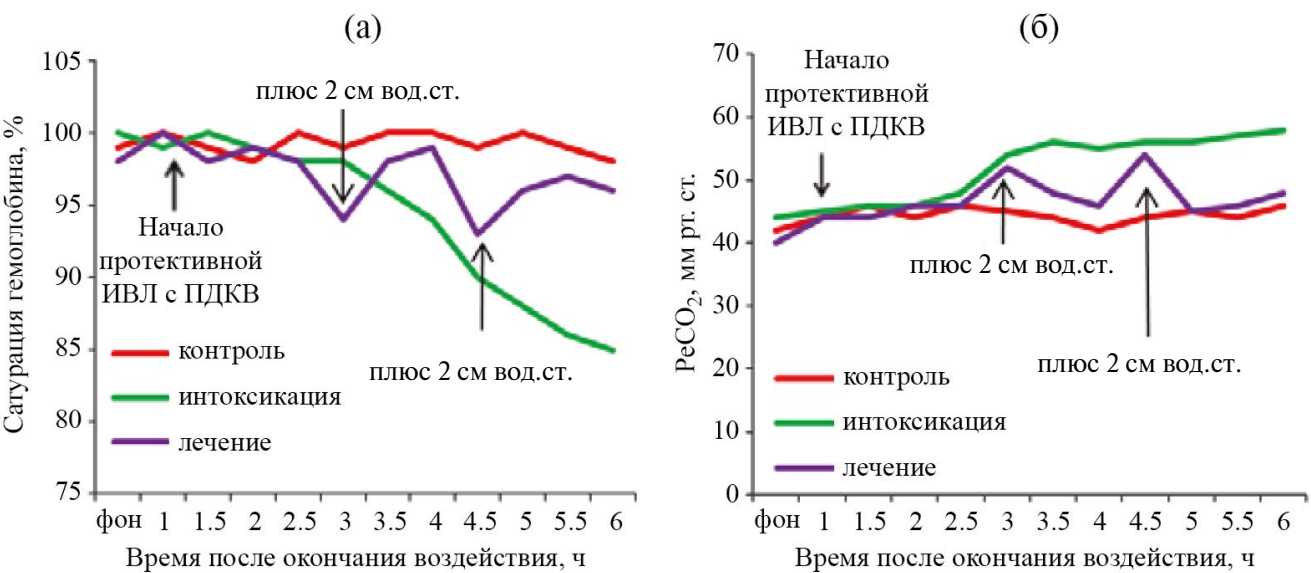


Рис. 1. (а) — сатурация гемоглобина крови; (б) — парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе (РсО₂) кроликов, определенное во время проведения респираторной поддержки, Ме.

Таблица 1. Некоторые показатели газового состава артериальной крови животных в различные сроки после воздействия, Ме [Q₁; Q₃]

Группа	t, ч	Ректальная температура, °С	FiO ₂	Показатель газового состава артериальной крови			
				pH	раО ₂ , мм рт.ст.	ИО	раСО ₂ , мм рт.ст.
Интakтные	—	38.1 [37.7; 38.6]	0.21	7.40 [7.39; 7.42]	90 [89; 91]	428 [425; 430]	34.9 [34.7; 35.1]
Контроль	1	38.5 [38.4; 38.6]	0.21	7.45 [7.44; 7.45]	91 [90; 92]	433 [430; 437]	37.2 [36.9; 37.5]
	6	38.8 [38.3; 39.1]	0.3	7.41 [7.39; 7.43]	120 [117; 123]	571 [564; 587]	38.4 [37.7; 38.8]
Интoксикация	1	38.4 [38.1; 38.9]	0.21	7.42 [7.39; 7.43]	90 [89; 91]	433 [430; 437]	37.2 [36.8; 37.6]
	6	39.1 [38.8; 39.3]	0.3	7.29 [7.28; 7.31]*	61 [57; 64]*	290 [271; 306]*	52.8 [50.5; 53.4]*
Лечение	1	38.5 [38.3; 38.7]	0.21	7.41 [7.40; 7.41]	91 [90; 93]	434 [428; 442]	38.6 [37.3; 38.8]
	6	38.7 [38.5; 39.2]	0.3	7.35 [7.34; 7.38]#	126 [119; 134]#	600 [566; 638]#	46.8 [46.1; 47.5]#

Примечание: t — время забора крови после воздействия; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; ИО — индекс оксигенации (раО₂/FiO₂); * — различия значимы, по сравнению с группой контроль (6 ч); # — различия значимы по сравнению с группой интоксикация (6 ч); в каждой группе n = 3.

определили очаги субплеврального кровоизлияния диаметром 1.5–2 см, сглаженность междолевых складок, отделение пенистого содержимого из трахеи и на разрезе легких. Легочный коэффициент был выше ($p < 0.05$), по сравнению с животными группы контроль (рис. 2). На поверхности легких кроликов группы лечение выявили точечные кровоизлияния диаметром 0.1–0.3 см. На разрезе легкие имели пестрый вид, при надавливании выделялось небольшое количество светлой жидкости. Легочный коэффициент был ниже ($p < 0.05$), по сравнению с животными группы интоксикация, однако отличался ($p < 0.05$) от животных группы контроль (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелая интоксикация ацилирующими пульмонотоксикантами приводит к отеку легких химического генеза, формирующемуся после скрытого периода (Башарин и др., 2019; Meng et al., 2010; Graham et al., 2018). Важно отметить, что патологические процессы, приводящие к нарушению целостности аэрогематического барьера и к увеличению выхода жидкости и клеточных элементов в альвеолярное пространство, происходят именно в скрытом периоде (Башарин и др., 2019; Grainge, Rice, 2010). Следовательно, лечебные мероприятия должны быть начаты в наикратчайшие сроки после воздействия.

Одним из подходов к лечению поражения легких, вызванного интоксикацией ацилирующими пульмонотоксикантами, может быть

проведение респираторной поддержки, которую успешно применяют во всем мире для лечения отека легких нетоксического генеза (Parkhouse et al., 2007; Graham et al., 2018; Mistry et al., 2024). Следует обратить внимание на то, что на сегодня какого-либо общепринятого подхода к проведению респираторной поддержки при отеке легких химического генеза нет. С одной стороны, это связано с малым количеством экспериментальных данных об эффективности данного подхода (Parkhouse et al., 2007; Grainge, Rice, 2010; Li et al., 2015; Graham et al., 2018), а с другой — с неполным пониманием ключевых механизмов патогенеза интоксикации ацилирующими пульмонотоксикантами (Li et al., 2015; Mistry et al., 2024).

В данном экспериментальном исследовании оценили эффективность проведения протективной ИВЛ с ПДКВ для коррекции токсического отека легких в раннем периоде интоксикации животных продуктами термического разложения фторопласта-4, обладающими ацилирующим действием.

В отдельной серии экспериментов кроликам группы контроль в течение 5 ч выполняли протективную ИВЛ с ПДКВ, при этом дважды повышали ПДКВ на 2 см вод.ст. На этом фоне нарушений газообмена выявлено не было. На вскрытии, выполненном через 5 ч после начала респираторной поддержки, макроскопических изменений в тканях легких не обнаружили, легочный коэффициент не отличался от интактных животных. Таким образом, проведение про-

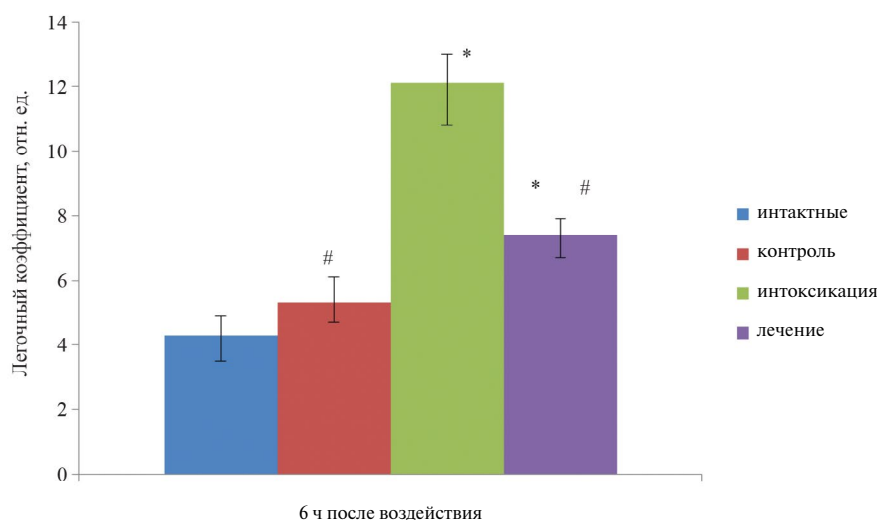


Рис. 2. Легочный коэффициент кроликов через 6 ч после воздействия на фоне проведения протективной ИВЛ с ПДКВ, отн. ед., $Me [Q_1; Q_2]$.

Примечания: в каждой группе $n = 3$; * — различия значимы, по сравнению с группой контроль, $p < 0.05$; # — различия значимы, по сравнению с группой интоксикация, $p < 0.05$.

тективной ИВЛ с ПДКВ в выбранном режиме не оказывало повреждающего действия на легкие животных.

Через 1 час после воздействия продуктов термического разложения фторопласта-4 состояние кроликов групп интоксикация и лечение не отличалось от интактных животных, различий в газовом составе артериальной крови не выявили, следовательно, протективную ИВЛ с ПДКВ начали еще в скрытом периоде.

У кроликов группы интоксикация через 2.5–3.5 ч после воздействия отметили снижение сатурации и нарастание PeCO_2 . Перфторизобутилен, входящий в состав продуктов термодеструкции фторопласта-4, проникает глубоко в легкие, вплоть до альвеол и оказывает ацилирующее действие на макромолекулы компонентов аэрогематического барьера (Meng et al., 2010). Патологические процессы, прогрессирующие в скрытом периоде интоксикации, приводят к накоплению жидкости сначала в периваскулярном, а затем в альвеолярном пространстве, что провоцирует нарушение газообмена (Brown et al., 2002). Так, через 6 ч после воздействия отметили еще большее снижение сатурации и нарастание PeCO_2 . В биохимическом анализе крови выявили признаки артериальной гипоксемии и гиперкапнии, связанные с еще большим накоплением жидкости в альвеолярном пространстве и нарушением газообмена через аэрогематический барьер. Об избыточном накоплении жидкости в тканях легких свидетельствовали макроскопические изменения, определенные при патоморфологическом исследовании, и увеличение легочного коэффициента. Накопление диоксида углерода в крови и нарушение процессов аэробного окисления в тканях вследствие артериальной гипоксемии приводили к формированию смешанного ацидоза. Выполненные исследования свидетельствуют о том, что тяжесть состояния кроликов в раннем постинтоксикационном периоде обусловлена острой дыхательной недостаточностью, сопряженной как с гипоксией, так и с гиперкапнией.

У кроликов группы лечение через 2.5–3 и 4–4.5 ч после воздействия также определили снижение сатурации и нарастание PeCO_2 , по-видимому, исходного избыточного давления в дыхательных путях было недостаточно для противодействия отеку. В свою очередь ступенчатое повышение ПДКВ на 2 см вод.ст. (с сохранением физиологического дыхательного объема) обладало выраженным протективным эффектом, что проявлялось в сохранении нормальных показателей сатурации, PeCO_2 и газового состава артериальной крови, определенных через 6 ч после воздействия.

Механизм протективного действия ПДКВ связан с тем, что положительное давление в дыхательных путях приводит к увеличению давления в альвеолах. Это в свою очередь противодействует повышенному гидростатическому давлению в капиллярах, что замедляет патологический ток жидкости в интерстиций, приводит к расправлению коллабированных альвеол и способствует увеличению альвеолярной вентиляции и улучшению газообмена. Помимо этого, положительное давление в дыхательных путях стимулирует перемещение жидкости из альвеол обратно в интерстиций и остановку ее дальнейшего притока (Parkhouse et al., 2007; Roy et al., 2012; Graham et al., 2018; Mistry et al., 2024). О меньшем содержании внесосудистой жидкости в легких свидетельствовало значимое снижение легочного коэффициента, по сравнению с кроликами группы интоксикация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее начало протективной искусственной вентиляции легких со ступенчатым увеличением положительного давления в конце выдоха оказалось эффективным для коррекции токсического отека легких у кроликов в раннем периоде интоксикации продуктами термодеструкции фторопласта-4, обладающими пульмонотоксическим действием. Следует отметить, что применение данного подхода не привело к предотвращению формирования отека у животных, а лишь купировало его проявления в раннем постинтоксикационном периоде. Таким образом, остается открытым вопрос о том, настолько будет эффективным проведение протективной ИВЛ с ПДКВ для сохранения жизни лабораторных животных, поддержания структуры и функции дыхательной системы в отдаленном периоде тяжелой интоксикации ацилирующими пульмонотоксикантами.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ. В работе руководствовались требованиями нор-

мативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Башарин В.А., Ченур С.В., Шёголев А.В. и др. Роль и место респираторной поддержки в схемах терапии острого легочного отека, вызванного ингаляционным воздействием токсичных веществ // Воен.-мед. журн. 2019. Т. 340 (11). С. 26–32.
- Завирский А.В., Зацепин В.В., Башарин В.А. и др. Экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода // Medline.ru. 2020. Т. 21. С. 11–22.
- Панин Ю.А., Малкевич С.Г., Дунаевская Ц.С. Фторопласты. Л.: Химия, 1978. 232 с.
- Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // Анестезиол. реаниматол. 2020. № 2. С. 5–39.
- Brown R.F., Jugg B.J., Harban F.M. et al. Pathophysiological responses following phosgene exposure in the anaesthetized pig // J. Appl. Toxicol. 2002. V. 22. P. 263–269.
- Grainge C., Rice P. Management of phosgene-induced acute lung injury // Clin. Toxicol. 2010. V. 48. P. 497–508.
- 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. V. 293. P. 120–126.
- Jugg B.J. Toxicology and treatment of phosgene induced lung injury // Chem. Warfare Toxicol. 2016. V. 1. P. 117–153.
- Li W., Rosenbruch M., Pauluhn J. Effect of PEEP on phosgene-induced lung edema: pilot study on dogs using protective ventilation strategies // Exp. Toxicol. Pathol. 2015. V. 67. P. 109–116.
- Meng G., Zhao J., Wang H.-M. et al. Cell injuries of the blood-air barrier in acute lung injury caused by perfluoroisobutylene exposure // J. Occup. Health. 2010. V. 52. P. 48–57.
- 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. V. 391. P. 45–54.
- Muir B., Cooper D.B., Carrick W.A. et al. Analysis of chemical warfare agents III. Use of bis-nucleophiles in the trace level determination of phosgene and perfluoroisobutylene // J. Chromatogr. A. 2005. V. 1098 (1–2). P. 156–165.
- 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. V. 172. P. 295–300.
- Patocka J. Perfluoroisobutene: poisonous choking gas // Mil. Med. Sci. Lett. 2019. V. 88 (3). P. 98–105.
- Roy S., Sadowitz B., Andrews P. et al. Early stabilizing alveolar ventilation prevents ARDS: a novel timing-based ventilatory intervention to avert lung injury // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. V. 73. P. 391–400.

The Effectiveness of Respiratory Support in the Early Period of Intoxication of Rabbits with Products of Thermal Degradation of Fluoroplast-4

P. G. Tolkach^{a,*}, D. M. Yaroshenko^a, A. A. Khovpachev^a, D. T. Sizova^a, Yu. D. Ilatovskaya^b, G. U. Gracheva^{b,c}, V. A. Basharin^a

^aKirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

^bVeterinary clinic of oncology, traumatology and intensive care of Dr. Sotnikov, St. Petersburg, Russia

^cSt. Petersburg State University of veterinary medicine, St. Petersburg, Russia

*e-mail: pgtolkach@gmail.com

Inhalation intoxication with acylating pulmonotoxicants (phosgene, perfluoroisobutylene) leads to the formation of toxic pulmonary edema, pharmacological approaches to the treatment of which are ineffective. Respiratory therapy is successfully used to treat non-toxic pulmonary edema. Data on the effectiveness of respiratory support in toxic pulmonary edema are limited. The aim of the study was to experimentally evaluate the effectiveness of protective ventilation with positive end-expiratory pressure in the early period of intoxication by products of thermal degradation of fluoroplast-4. Early initiation of protective ventilation with positive end-expiratory pressure proved to be effective for the correction of toxic pulmonary edema in rabbits in the early period of intoxication by products of thermal degradation of fluoroplast-4 with pulmonotoxic effects. Respiratory support may be an effective approach for the treatment of toxic pulmonary edema caused by intoxication with acylating pulmonotoxicants.

Keywords: protective ventilation, positive end-expiratory pressure, toxic pulmonary edema, respiratory support, fluoroplast