

EDN: <https://elibrary.ru/rsvnpd>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-747-754>

УДК 613.633

© Коллектив авторов, 2022

Тоньшин А.А.¹, Баринов В.А.^{2,3}, Бонитенко Е.Ю.¹, Белякова Н.А.², Гайкова О.Н.², Баринов В.В.², Носов А.В.⁴**Экспериментальная оценка возможности применения жидкостной искусственной вентиляции лёгких для лечения профессиональных заболеваний, вызванных ингаляцией промышленных аэрозолей**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, 105275;²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА, ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019;³ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр-т, 47, Санкт-Петербург, 195067;⁴ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем», наб. Обводного канала, 29, Санкт-Петербург, 191167

Введение. В структуре профессиональных заболеваний, связанных с воздействием химических факторов, патология органов дыхания вследствие действия пылей, занимает первое место. Среди рекомендованных методов лечения профессиональной пылевой патологии отсутствуют процедуры по удалению инородных частиц из дыхательных путей, направленные на ликвидацию причины заболевания. Несмотря на эффективность тотального бронхоальвеолярного лаважа при лечении профессионального пылевого бронхита, метод имеет ряд недостатков вследствие необходимости использования больших объёмов физиологического раствора, что может приводить к нежелательным побочным эффектам, связанным с нарушениями водного баланса в организме, вызываемыми всасыванием жидкости лёгкими во время процедуры. В этой связи привлекает внимание возможность использования перфторуглеродных соединений, обладающих низкой биодоступностью, для элиминации из лёгких инородных микрочастиц путём бронхоальвеолярного лаважа или полной жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ПЖИВА).

Цель исследования — дать экспериментальную оценку возможному методу лечения профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии, основанному на удалении пылевых инородных частиц из дыхательных путей с помощью ПЖИВА перфторуглеродными соединениями.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах кроликов породы Советская Шиншилла, возрастом 3–4 месяца, массой 2,8–3,6 кг. Для проведения процедуры ПЖИВА использовали аппарат собственной конструкции с разомкнутым контуром, при котором жидкость «промывала» лёгкие и сливалась в специальную ёмкость. В качестве дыхательной жидкости использовали перфтордекалин. На первом этапе кроликам, находящимся на искусственной вентиляции лёгких, в течение 3-х минут осуществляли ингаляцию микрочастиц силикагеля марки ЛЛ-254 (5/40 мкм), меченного люминисцентным индикатором. На втором этапе, после окончания ингаляции, кролики контрольной группы продолжали находиться на искусственной вентиляции воздухом, а кролики подопытной группы переводились на ПЖИВА на 5 минут. На третьем этапе производилась искусственная вентиляция лёгких воздухом до окончания действия миорелаксанта и восстановления самостоятельного дыхания. Оцениваемые показатели: наличие светящихся частиц на поверхности трахеи, бронхов, на срезах лёгочной ткани и в перфтордекалине, прошедшем через лёгкие кролика; гистоморфологическая картина лёгких; показатели респираторных газов и кислотно-основного состояния в артериальной крови.

Результаты. В экспериментах на кроликах показано, что ПЖИВА перфтордекалином позволяет осуществлять процесс элиминации из трахеобронхиального микрочастиц. Это подтверждено по первому и второму оцениваемому показателю. Установлено, что ПЖИВА не приводит к выраженным нарушениям газообмена. Это подтверждено по третьему оцениваемому показателю. Регистрируемые в ходе жидкостного дыхания изменения восстанавливаются в течение 1 часа.

Выводы. Процедура ПЖИВА способна приводить к удалению инородных частиц из дыхательных путей. Для удаления инородных частиц, в том числе радиоактивных, из дыхательных путей применение ПЖИВА с использованием перфтордекалина является более обоснованным, чем применение тотального бронхоальвеолярного лаважа с использованием физиологического раствора, так как физиологический раствор в отличие от перфтордекалина достаточно быстро всасывается в лёгких и может ускорить инкорпорацию нежелательных частиц. 3. ПЖИВА не приводит к выраженным нарушениям газообмена.

Этика. Исследования с участием лабораторных животных проходили с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.)). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Ключевые слова: профессиональный пылевой бронхит; пневмокониоз; бронхоальвеолярный лаваж; перфтордекалин; жидкостная искусственная вентиляция лёгких; удаление инородных пылевых частиц

Для цитирования: Тоньшин А.А., Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Гайкова О.Н., Баринов В.В., Носов А.В. Экспериментальная оценка возможности применения жидкостной искусственной вентиляции лёгких для лечения профессиональных заболеваний, вызванных ингаляцией промышленных аэрозолей. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 747–754. <https://elibrary.ru/rsvnpd> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-747-754>

Для корреспонденции: Тоньшин Антон Александрович, заведующий лабораторией токсикологии, ФГБНУ «НИИ МТ», кандидат биологических наук. E-mail: atonshin@yandex.ru

Участие авторов:

Тоньшин А.А. — написание текста;

Баринов В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательной версии статьи;

Бонитенко Е.Ю. — концепция и дизайн исследования;

Белякова Н.А. — сбор и обработка данных;

Гайкова О.Н. — сбор и обработка данных;

Баринов В.В. — сбор и обработка данных;

Носов А.В. — сбор и обработка данных.

Финансирование. Работа была выполнена при финансовой поддержке Фонда перспективных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 11.11.2022 / Дата принятия к печати: 17.11.2022 / Дата публикации: 12.12.2022

Anton A. Tonshin¹, Vladimir A. Barinov^{2,3}, Evgeny U. Bonitenko¹, Natalia A. Belyakova², Olga N. Gaykova², Vitaly V. Barinov², Andrey V. Nosov⁴

Experimental assessment of the possibility of removing foreign particles from the respiratory tract using total liquid ventilation

¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, Budyonnogo Ave., 31, Moscow, 105275;

²Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov, 1, Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskij Ave., St. Petersburg, Russia, 195067;

⁴State Research Institute of Applied Problems, 29, Naberezhnaya Obvodnogo Kanala, St. Petersburg, 191167

Introduction. In the structure of occupational diseases associated with the effects of chemical factors, the pathology of the respiratory organs due to the action of dust, occupies the first place. Among the recommended methods of treating occupational dust pathology, there are no procedures for removing foreign particles from the respiratory tract aimed at eliminating the cause of the disease. Despite the effectiveness of total bronchoalveolar lavage in the treatment of professional dust bronchitis, the method has a number of disadvantages due to the need to use large volumes of saline solution, which can lead to undesirable side effects associated with water balance disorders in the body caused by the absorption of fluid by the lungs during the procedure. In this regard, attention is drawn to the possibility of using perfluorocarbon compounds with low bioavailability for the elimination of foreign microparticles from the lungs by bronchoalveolar lavage or total liquid ventilation (TLV).

The study aims to give an experimental assessment of a possible method for the treatment of occupational lung diseases of dust etiology, based on the removal of dust foreign particles from the respiratory tract using perfluorocarbon compounds.

Materials and methods. Scientists performed a study on male rabbits of the Soviet Chinchilla breed aged 3–4 months, weighing 2.8–3.6 kg. They used a device of their own design with an open circuit to carry out the procedure of TLV, in which the liquid "washed" the lungs and drained into a special container. Perfluorodecalin was used as a respiratory fluid. At the first stage, rabbits on TLV inhaled for 3 minutes microparticles of silica gel of the LL-254 brand (5/40 microns) marked with a luminescent indicator. At the second stage, after the end of inhalation, the rabbits of the control group continued to be on artificial ventilation with air, and the rabbits of the experimental group were transferred to the TVL for 5 minutes. At the third stage, artificial ventilation of the lungs with air was performed until the end of the action of the muscle relaxant and the restoration of independent breathing. Estimated indicators: the presence of luminous particles on the surface of the trachea, bronchi, on sections of lung tissue and in perfluorodecalin passed through the rabbit's lungs; histomorphological picture of the lungs; indicators of respiratory gases and acid-base state in arterial blood.

Results. Elimination of silica gel from airways by TLV procedure was detected by luminescent visualization and histomorphologically. Complete recovery respiratory gases and acid-base status or arterial blood in one hour after procedure proved safety of TLV procedure.

Conclusion. TLV procedure is able to remove foreign particles from the respiratory tract. The researchers proved the effectiveness of the procedure according to three criteria: presence of luminescent labeled particles in waste perfluorodecalin after TLV; decrease of luminescent labeled silica gel macroscopic visualization in trachea and bronchi; decrease of silica gel amount in lung tissue detected by microscopic histomorphological methods; Perfluorodecalin application for foreign (including radioactive) particles removing from respiratory tract is more preferably than saline, because of saline lungs absorption that potentiate particles incorporation in tissue. Five-minutes TLV procedure does not induce markable disturbances of gas exchange monitored by respiratory gases and acid-base status or arterial blood. Complete recovery of these parameters was detected within one hour after procedure.

Ethics. The scientists conducted studies involving laboratory animals in compliance with the necessary regulations (the Helsinki Declaration of 2000 on Humane Treatment of Animals and the "Rules for carrying out work using experimental animals" (Order of the Ministry of Health of the USSR No. 755 of 12.08.1977)). The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Izmerov Research Institute of Occupational Health.

Keywords: professional dust bronchitis; pneumoconiosis; bronchoalveolar lavage; perfluorodecalin; total liquid ventilation; removal of foreign dust particles

For citation: Tonshin A.A., Barinov V.A., Bonitenko E.Yu., Belyakova N.A., Gaikova O.N., Barinov V.V., Nosov A.V. Experimental assessment of the possibility of removing foreign particles from the respiratory tract using total liquid ventilation. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(11): 747–754. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-747-754> <https://elibrary.ru/rsvnpd> (in Russian)

For correspondence: Anton A. Tonshin, the Head of the Toxicology Laboratory, Izmerov Research Institute of Occupational Health, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: atonshin@yandex.ru

Contribution:

Tonshin A.A. — writing the text;

Barinov V.A. — the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article;

Bonitenko E.Yu. — the concept and design of the study;

Belyakova N.A. — data collection and processing;

Gaikova O.N. — data collection and processing;

Barinov V.V. — data collection and processing;

Nosov A.V. — data collection and processing.

Funding. The work was carried out with the financial support of the Foundation for Advanced Research.

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

Received: 11.11.2022 / Accepted: 17.11.2022 / Published: 12.12.2022

Введение. В промышленной токсикологии ингаляционный путь поступления вредных веществ в организм является основным. Если эти вещества нерастворимы или слабо растворимы в биологических средах и поступают в лёгкие в виде аэрозолей, их частицы задерживаются в дыхательных путях, приводя к развитию таких профессиональных заболеваний как пневмокониозы, силикозы, силикаты, антракозы, металлокониозы и ряду других, общая классификация которых определена разделом 1 «Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов» Перечня заболеваний, связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов¹. В структуре патологии профессиональных заболеваний, связанных с воздействием производственных химических факторов, в 2021 г. пневмокониозы, занимают первое место [1]. Согласно клиническим рекомендациям, для лечения профессиональной пылевой патологии в настоящее время применяются такие методы как прекращение воздействия этиологического фактора, отказ от курения, полноценное питание, длительная кислородотерапия и неинвазивная вентиляция лёгких, назначение лекарственных средств (бронхолитиков, силденафила, ингаляционной формы аналога простагличина — илопроста, антифиброзного препарата нинтеданиб, петлевых диуретиков) [2]. Среди рекомендованных методов лечения профессиональной пылевой патологии отсутствуют процедуры по удалению инородных частиц из дыхательных путей, то есть направленные на ликвидацию причины заболевания. Несмотря на это, применение бронхоальвеолярного лаважа для лечения профессиональных заболеваний лёгких известно, как в зарубежной [3], так и в отечественной клинической практике [4]. Несмотря на эффективность данного метода, он имеет существенные побочные эффекты, связанные с нарушениями водного баланса в организме при всасывании значительного количества лаважной жидкости через лёгкие во время процедуры. Так объём первой заливки может составлять до 2000 мл, в отличие от 50 мл при диагностическом БАЛ [5]. Однако и это не позволяет эффективно вымыть максимальное количество пыли и поглотивших её альвеолярных макрофагов из заблокированных ацинусов. Требуемый эффект достигается увеличением объёма последующих заливок и общего количества промываний. Объём раствора при каждом промывании составляет от 1 л до 2 л, на одно лёгкое нужно выполнить 10–14 промываний. Общее количество жидкости для промывания обоих лёгких доходит до 39 л (в среднем 29 л), что создаёт предпосылки для развития гипергидратации, гипернатриемии, перегрузки малого круга кровообращения с возможностью развития отёка лёгких. Совершенствование бронхоальвеолярного лаважа для лечения пневмокониозов ведётся в направлениях, связанных с подбором оптимальных режимов промывания лёгких, уменьшением осложнений, вызванных введением больших объёмов несбалансированного физиологического раствора ($pH < 7,0$, осмолярность создаётся за счёт ионов натрия) и разработкой растворов, оказывающих минимальное побочное действие на альвеолоциты и эпителий бронхов [4].

В этой связи привлекает внимание возможность использования перфторуглеродных органических соединений (ПФОС) для элиминации из лёгких инородных ми-

кросов путём бронхоальвеолярного лаважа или технологий жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ЖИВЛ). ПФОС при использовании в вариантах БАЛ, частичной или полной ЖИВЛ в очень небольшой степени всасываются из лёгких, а также способны расправлять коллабированные альвеолы, санировать и улучшать проходимость трахеобронхиального дерева, оказывать противовоспалительное действие [6, 7]. Благодаря высокой растворимости респираторных газов такие ПФОС, как перфтордекалин (ПФД), перфтороктан, перфтороктилбромид и их смеси, используются в качестве перфторуглеродных дыхательных жидкостей (ПФУДЖ) в экспериментальных и клинических исследованиях [6–8].

Цель исследования — дать экспериментальную оценку возможному методу лечения профессиональных заболеваний лёгких пылевой этиологии, основанному на удалении пылевых инородных частиц из дыхательных путей с помощью полной жидкостной искусственной вентиляции лёгких перфторуглеродными органическими соединениями.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых самцах кроликов породы Советская Шиншилла, возрастом 3–4 месяцев, массой 2,8–3,6 кг, полученных из питомника ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАН, Ленинградская область (Ветеринарное свидетельство от 21.02.2020 № 4388588221). Перед проведением исследования животных карантинировали в течение 14 дней. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014² и ГОСТ 33215-2014³ на стандартном водном и пищевом рационе в отдельном помещении. Полнорационный сухой гранулированный «Комбикорм ПК-90-1М Кролик», производства ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», приготовленный по ГОСТ 32897-2014, и вода питьевая, соответствующая ГОСТ Р 51232-98, давались *ad libitum*.

Кролики рандомизировано разделялись на группы подопытных и контрольных животных, каждая из которых насчитывала 5 особей. Методика исследования основана на принудительной ингаляции мельчайшей фракции частиц силикагеля кроликам, находящимся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), с последующим переводом их на ЖИВЛ перфтордекалином продолжительностью 5 минут (опыт) или оставлением на ИВЛ воздухом (контроль). В нашем исследовании, учитывая необходимость визуализации ингалируемых инородных частиц, использовали силикагель марки ЛЛ(LL)-254 (5/40 мкм), меченый люминисцентным индикатором. Визуализация частиц силикагеля в разных средах достигается облучением УФ-излучателем с длиной волны 250 нм.

Для моделирования воздействия пылевого фактора на дыхательные пути использовали аппарат ИВЛ для кроликов *Cat/Rabbit Ventilator Model 6125 (Ugo Basil, Италия)* и генератор аэрозоля, представляющий собой колбу Шленка с силикагелем марки ЛЛ-254 (5/40 мкм), установленную на магнитной мешалке (**рис. 1**). При подаче воздуха из аппарата ИВЛ через генератор аэрозоля мельчайшие частицы силикагеля, возгоняемые при работе магнитной мешалки, по магистрали вдоха направлялись в интубационную

¹ Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. № 417н.

² ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

³ ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.



Рис. 1. Фотография генератора аэрозоля (отмечено белой стрелкой) в составе лабораторной установки
Fig. 1. Photo of aerosol generator (marked by white arrow) in setup

трубку и оседали в дыхательных путях животного. Для обеспечения ЖИВЛ использовали аппарат собственной разработки [9], работающий в режиме незамкнутого контура, когда ПФД, прошедший через лёгкие кролика, не возвращался в аппарат, а сливался в специальную ёмкость для последующего исследования на наличие в нем частиц силикагеля.

Эксперимент проводили следующим образом. После общей анестезии введением золетила (внутривенно в дозе 5 мг/кг) и ксилазина (внутримышечно в дозе 3 мг/кг) кролик фиксировался в положении на спине. Проводилась местная анестезия 2% лидокаином, затем под лёгким силорановым наркозом (2–3 минуты) производилась интубация трахеи педиатрической трубкой № 3 (внутренний диаметр 3,0 мм). Накладывали датчик пульсоксиметра и электроды для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Оперативным путём выделяли и катетеризировали правую общую сонную артерию, из которой в ходе эксперимента забирали кровь для исследования. В ушную вену вводился миорелаксант эсмерон в дозе 0,3 мг/кг, избирательно «выключающий» дыхательную мускулатуру на 15–20 минут.

На первом этапе кроликам, находящимся на искусственной вентиляции лёгких, в течение 3-х минут осуществляли ингаляцию микрочастиц силикагеля марки ЛЛ-254 (5/40 мкм), меченного люминисцентным индикатором. Для этого подключали аппарат ИВЛ к генератору аэрозоля, обеспечивая частотой вращения магнитной мешалки состояние «молочного тумана» в верхней части колбы Шленка, из которой воздух с мельчайшей фракцией силикагеля (5–10 мкм) принудительно подавался в дыхательные пути кролика. Воздух в магистрали выдоха очищали от частиц силикагеля, пропуская через специальный фильтр. Использование в подопытной и контрольной группах одинаковых параметров ИВЛ (частота дыхания 45 в минуту, дыхательный объём 35 см³) обеспечивало равное дозирование пыли при ингаляции микрочастиц силикагеля в лёгкие. После завершения ингаляции пыли генератор аэрозоля отсоединяли от аппарата ИВЛ.

На втором этапе, после окончания ингаляции пыли, кролики контрольной группы продолжали находиться на искусственной вентиляции воздухом, а кролики подопытной группы переводились на полную жидкостную ис-

кусственную вентиляцию лёгких оксигенированным перфтордекалином, подогретым до 38°C. Общая продолжительность жидкостной искусственной вентиляции лёгких составляла 7 минут (2 минуты подключение, 5 минут сама процедура). При подключении кролика к аппарату ЖИВЛ на 2 минуты головная часть фиксирующей подложки приподнималась на угол 20 градусов для облегчения удаления пузырьков воздуха из лёгких, после чего кролик переводился в горизонтальное положение. Параметры ЖИВЛ: частота 6 дыхательных движений в минуту; соотношение продолжительности вдоха и выдоха 1:3; начальный объём дыхания 1,5 мл/кг и в течение первой минуты ЖИВЛ пошагово доводился до требуемого уровня 12,5 мл/кг. ЖИВЛ ПФД осуществляли под контролем ЭКГ и пульсоксиметрии. По завершении ЖИВЛ аппарат выключали на выдохе, от интубационной трубки отсоединяли контур установки и подключали дыхательный контур аппарата ИВЛ.

На третьем этапе производилась искусственная вентиляция лёгких воздухом до окончания действия миорелаксанта и восстановления самостоятельного дыхания. У кролика регистрировали ЭКГ, измеряли температуру тела, затем освобождали его от фиксации, согревали и на 2 часа помещали в переносной ящик для наблюдения.

Оцениваемые показатели: наличие светящихся частиц силикагеля и их агломератов на поверхности трахеи, бронхов, на срезах лёгочной ткани и в перфтордекалине, прошедшем через лёгкие кролика; гистоморфологическая картина лёгких; показатели респираторных газов и кислотно-основного состояния (КОС) в артериальной крови. Газы и показатели КОС в артериальной крови оценивали с помощью портативного анализатора крови ЕРОС 21574 (Eposcal, Канада). Препараты лёгких для гистоморфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином. В качестве ПФУ ДЖ использовали перфтордекалин (CAS 306-94-5) производства АО «ГалоПолимер» (Россия), предварительно оксигенированный и подогретый до 38°C, основные физико-химические характеристики которого представлены в **таблице 1**.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета программа Statistica 6,0 для Windows. Расчёт средних величин регистрируемых показателей проводился общепринятыми статистическими методами. В случае нормального распределения показателей в экспериментальных группах и равенства дисперсий использовали методы параметрической статистики (срав-

Таблица 1 / Table 1

Основные физико-химические свойства ПФД
Main physical and chemical properties of Perfluorodecalin

Показатели	Параметры
Брутто формула	C ₁₀ F ₁₈
Содержание основного вещества, %	>95
Кинематическая вязкость при 25,0°C, мм ² /с	2,9
Плотность при 25,0°C, г/см ³	1,95
Температура плавления, °C	-10,0
Температура кипения, °C	142
Растворимость кислорода при 25,0°C, мл газа/100 мл жидкости	51
Растворимость углекислого газа при 25,0°C, мл газа/100 мл жидкости	232

нения показателей с использованием t -критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок). Для сравнения средних величин и установления статистической значимости различий с контролем при отсутствии признаков нормального распределения проводили статистическую обработку по непараметрическим тестам (Вилкоксона для связанных и Манна-Уитни для несвязанных выборок).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Результаты. На **рисунке 2** приведена визуализация частиц силикагеля в ПФД после отмывки лёгких подопытного кролика. На представленной фотографии можно наблюдать наличие агломератов люминесцирующих частиц при фильтрации перфтордекалина, пропущенного через лёгкие кролика.

На **рис. 3** приведены фотографии с визуализацией светящихся под ультрафиолетом частиц силикагеля в трахее после отмывки лёгких подопытного кролика по сравнению с контролем. На фотографиях видно, что в контроле люминесценция наблюдается по всей трахее, а в опыте только в одной половине, что связано с тем, что в верхней части трахеи стояла интубационная трубка с манжетой, которая мешала полноценной циркуляции жидкости в данной области во время процедуры ЖИВЛ.

На **рисунке 4** приведены микрофотографии препаратов лёгких кроликов после эксперимент. В бронхах среднего калибра кролика из контрольной группы можно видеть характерные скопления микрочастиц силикагеля, что сопровождается выраженной воспалительной реакцией. Просвет бронхов заполнен силикагелем (↑) и небольшим количеством клеток крови. В стенке крупные очаговые, преимущественно лимфоцитарные инфильтраты. Проведение ИЖВЛ ПФД (опыт) приводит к санации просвета бронхов, где силикагель не определяется, хотя сохраняется незначительная воспалительная реакция. Просвет бронхов практически свободен, содержит единичные макрофаги и эритроциты.

В ткани лёгкого ингаляция микрочастиц силикагеля приводит к изменению в области альвеол, где наблюдается скопление фиброзно-геморрагического экссудата, просвет части альвеол практически свободен, часть содержит фибрин, макрофаги и эритроциты (**рис. 5**, контроль). По-



Рис. 2. Визуализация силикагеля в ПФД после сеанса ЖИВЛ

Fig. 2. Silica gel visualization in perfluorodecalin after TLV

сле проведения ЖИВЛ в альвеолах определяются преимущественно следы ПФД (**рис. 5**, опыт).

В **таблице 2** представлены данные о параметрах газов крови и КОС на этапах проведения эксперимента, которые свидетельствуют об удовлетворительной переносимости кроликами процедуры ЖИВЛ. Если в артериальной крови у подопытных кроликов практически все регистрируемые показатели достигали исходного уровня по истечении часа после перевода их на самостоятельное дыхание воздухом, то в контроле имели место признаки, характерные для развития гипоксической гипоксии (снижение сатурации, напряжения кислорода, дефицит оснований). Частота дыхания у кроликов обеих групп в течение 2-х часов наблюдения была на 30% выше, чем в исходном состоянии. Однако у подопытных кроликов она имела тенденцию к снижению, в то время как у кроликов контрольной группы частота дыхания возрастала, хотя эти изменения не были статистически значимыми. Один из кроликов контрольной группы был оставлен для наблюдения. В течение пяти часов после ингаляции пыли его состояние ухудшалось, развивались и нарастали признаки острой дыхательной недостаточности по типу респираторной бронхообструкции,

ОПЫТ



КОНТРОЛЬ

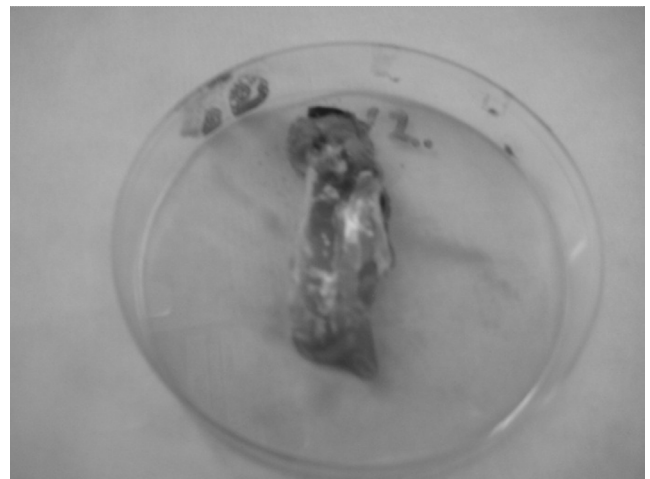
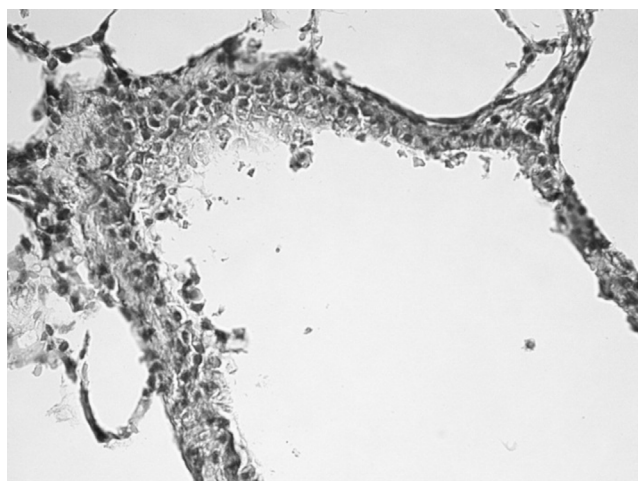


Рис. 3. Визуализация силикагеля в трахее после сеанса ЖИВЛ, по сравнению с контролем

Fig. 3. Silica gel visualization in trachea (experiment vs. control)

ОПЫТ



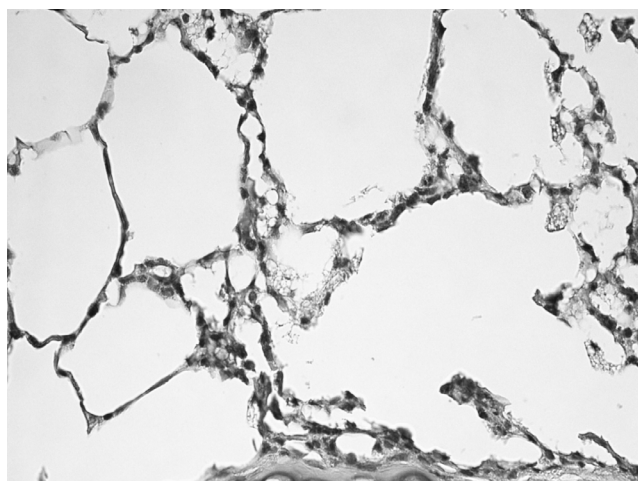
КОНТРОЛЬ



Рис. 4. Микрофотография бронхов среднего калибра после эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином X400. Черной стрелкой отмечен силикагель

Fig. 4. Microphotography of medium size bronchi after experiment. Hematoxylin and eosin staining X400. Silica gel marked by black arrow

ОПЫТ



КОНТРОЛЬ

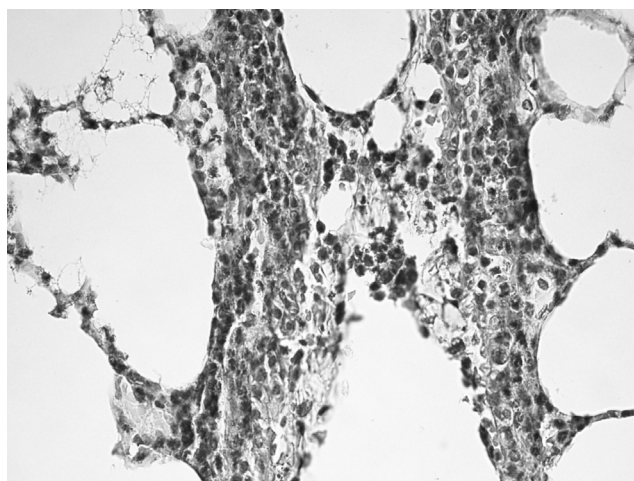


Рис. 5. Микрофотография альвеолярной части тканей лёгкого у кроликов после эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином X400

Fig. 5. Microphotography of alveolar part of lung tissue after experiment. Hematoxylin and eosin staining X400

ущаилось дыхание, нарастала одышка снижалась оксигенация крови по показателям пульсоксиметрии, что потребовало кислородной поддержки и реанимационных мероприятий.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даже в процессе относительно кратковременной ЖИВА ПФД микрочастицы силикагеля вымываются из дыхательных путей у кроликов. Причём процесс удаления частиц эффективно происходит как в верхних, так и в нижних дыхательных путях, о чём свидетельствуют данные по визуализации люминесценции частиц при макроскопическом исследовании трахеи, крупных и средних бронхов, а также гистологические исследования лёгочной ткани. Пока трудно сказать, происходит ли вымывание нерастворимых частиц в результате преимущественно гидродинамических (ламинарных, турбулентных) процессов или имеют место также физико-химические взаимодействия, связанные со специфическими свойствами ПФОС, например, такими как высокая плотность и низкое поверх-

ностное натяжение. По крайней мере, в процессе фильтрации ПФД, прошедшего через лёгкие подопытных кроликов, на поверхности ПФУ ДЖ наблюдалась отчётливая агломерация мелких люминисцирующих частиц и их сливание в крупные частицы размером до 1–1,5 мм (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о способности ПФД в процессе ЖИВА элиминировать из лёгких свежие недавно ингалированные микрочастицы пыли. В какой степени эта процедура будет эффективна в отношении нерастворимых пылевых частиц, длительное время находящихся в лёгких, заполняющих альвеолы и поглощённых альвеолярными макрофагами, предстоит исследовать. Результаты отдельных клинических наблюдений с применением бронхоальвеолярного лаважа эмульсиями на основе ПФД для санации трахеобронхиального дерева [10] подтверждают наше предположение о перспективности исследований по разработке медицинских технологий жидкостного дыхания с использованием ПФОС для лечения профессиональных заболеваний пылевой этиологии.

Таблица 2 / Table 2

Показатели газов крови и КОС в артериальной крови у кроликов на этапах эксперимента
Respiratory gases and acid-base status of rabbit's arterial blood on different stages of experiment

Характери- стика условий эксперимента	Характе- ристика группы	Исследуемые параметры					
		pH	pCO ₂ , mmHg	pO ₂ , mmHg	cHCO ³⁻ , mmol/L	BE (ecf), mmol/L	cSO ₂ , %
Этап 1 — Оценка КОС и газов в артериальной крови при подготовке к эксперименту и через 2 минуты после ингаля- ции пыли							
ИВА воздухом (фон)	контроль	7,40±0,04	25,77±3,29	70,87±12,12	16,17±1,88	от +2,8 до -4,20±1,20	92,07±4,54
	опыт	7,41±0,08	32,43±10,42	79,90±12,47	22,60±3,16*	от +0,3 до -3,05±0,25	95,07±2,55
ИВА воздухом (че- рез 2 минуты по- сле 3-минутной ингаляции пыли)	контроль	7,40±0,05	31,97±4,83	35,45±1,55	19,30±0,68	-5,57±0,63	85,67±3,31
	опыт	7,42±0,08	34,23±9,55	36,15±3,65	20,83±2,50	-3,60±1,46	88,57±2,38
Этап 2 — Оценка КОС и газов в артериальной крови через 12 минут после ингаляции пыли							
ИВА воздухом	контроль	7,30±0,07	48,15±2,95	57,87±17,63	19,55±3,15	-5,00±0,90	76,60±11,20
ЖИВА ПФД	опыт	7,34±0,08	41,45±5,15	103,43±36,50	17,25±2,65	-3,95±3,95	83,25±1,75 [#]
Этап 3 — Оценка КОС и газов в артериальной крови через 60 минут после ингаляции пыли							
Самостоятельное дыхание воздухом	контроль	7,28±0,05*	34,90±2,50	53,45±14,24	22,00±2,00	-8,75±4,25	68,55±7,25
	опыт	7,38±0,03	32,87±2,28	96,00±11,00 [#]	20,83±1,29	-2,80±1,26	95,00±1,70 [#]

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с исходными значениями (фон) при $p<0,05$; # — различия достоверны по сравнению с контролем при $p<0,05$

Note: * — the differences are significant compared to the baseline values (background) at $p<0.05$; # — the differences are significant compared to the control at $p<0.05$

Выводы:

1. Процедура ЖИВА с использованием ПФД способна приводить к удалению инородных частиц из дыхательных путей. Эффективность процедуры показана по трём критериям:

- наличию агрегатов светящихся частиц силикагеля с люминесцентным индикатором в дыхательной жидкости после ЖИВА;
- уменьшению интенсивности свечения люминесцентного индикатора в трахее и в крупных бронхах при макроскопическом исследовании;
- уменьшению количества микрочастиц силикагеля в средних и мелких бронхах после ЖИВА перфтордекалином при микроскопическом гистологическом исследовании.

2. Для удаления свежих ингаляционных инородных частиц, в том числе радиоактивных, применение ЖИВА с использованием ПФД является более обоснованным, чем применение тотального бронхоальвеолярного лаважа с использованием физиологического раствора, так как физиологический раствор в отличие от ПФД достаточно быстро всасывается в лёгких и может ускорить инкорпорацию нежелательных частиц.

3. Относительно кратковременная (5 минут) процедура полной ЖИВА не приводит к выраженным нарушениям газообмена у кроликов по показателям респираторных газов и кислотно-основного состояния в артериальной крови. Регистрируемые в ходе жидкостного дыхания изменения восстанавливаются в течение 1 часа.

Список литературы

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
2. Клинические рекомендации. Пневмокониозы. М. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021: 36–9.
3. Cordeiro C.R., Jones J.C., Alfaro T., Ferreira A.J. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28(5): 504–13.
4. Агаджанян В.В., Ли Г.А., Одинцова О.В., Кравцов С.А., Файст Э.К. Способ бронхоальвеолярного лаважа. Патент РФ № 2160124. Дата подачи заявки 07.07.1998, Дата публикации 10.12.2000
5. Crystal R.G., Reynolds H.Y., Kalica A.R. Bronchoalveolar lavage. The report of an International Conference, Chest, 90/1/1986, July, 122–131.
6. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Беякова Н.А., Родченкова П.В., Тоньшин А.А., Панфилов А.В., Бала А.М., Голова А.И., Шилов В.В. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома (обзор литературы). *Биомедицинский журнал Медлайн.ру.* 2022. 23: 515–55.
7. Kaisers I.U., Kelly K.P., Busch T. Liquid ventilation. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91(1): 143–51.
8. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T., Wedel M.K., Tutuncu A.S., Slutsky A.S. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2006; 173: 882–9.
9. Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Глухов Д.В., Шишков А.Ю., Безруков А.А. Аппарат вентиляции лёгких жидкостью. Патент РФ № 2732639 дата подачи заявки: 26.03.2020 дата публикации: 21.09.2020.
10. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В. и др. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВА у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2005; 1(2): 5–11.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022.
2. Clinical recommendations. Pneumoconiosis. M. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021: 36–9.
3. Cordeiro C.R., Jones J.C., Alfaro T., Ferreira A.J. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007; 28(5): 504–13.
4. Agadzhanyan V.V., Li G.A., Odintsova O.V., Kravtsov S.A., Fayst E.K. Method of bronchoalveolar lavage. Patent RU № 2160124. Priority date 07.07.1998.
5. Crystal R.G., Reynolds H.Y., Kalica A.R. Bronchoalveolar lavage. The report of an International Conference, Chest, 90/1/1986, July, 122–131.
6. Barinov V.A., Bonitenko E.Yu., Belyakova N.A., Rodchenkova P.V., Ton'shin A.A., Panfilov A.V., Bala A.M., Golovko A.I., Shilov V.V. The use of perfluorocarbon fluids in the treatment of respiratory distress syndrome (literature review). *Biomeditsinskiy zhurnal Medlayn.ru.* 2022; 23: 515–55.
7. Kaisers I.U., Kelly K.P., Busch T. Liquid ventilation. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91(1): 143–51.
8. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T., Wedel M.K., Tutuncu A.S., Slutsky A.S. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2006; 173: 882–9.
9. Bonitenko E.Yu., Ton'shin A.A., Glukhov D.V., Shishkov A.Yu., Bezrukov A.A. A liquid lung ventilation device. Patent RU № 2732639. Priority date 26.03.2020.
10. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Vlasenko A.V. et al. Endotracheal use of perfluorane in ventilator conditions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya reanimatologiya.* 2005; 1(2): 5–11.