

Иркутский государственный медицинский университет
Иркутское отделение МБО «Ассоциация клинических токсикологов»
ФГУН «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ» ФМБА
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

ОТРАВЛЕНИЕ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА (УГАРНЫМ ГАЗОМ)

Под редакцией Ю.В.Зобнина

Санкт-Петербург
2011

УДК 615.322.272.015

Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / Под редакцией председателя Иркутского отделения МБО «Ассоциация клинических токсикологов», кандидата медицинских наук, доцента Иркутского государственного медицинского университета Ю. В. Зобнина. - Санкт-Петербург, 2011. - 86 с.

ISBN 978-5-91644-034-8

Рекомендовано к изданию Ученым советом Иркутского государственного медицинского университета (протокол №1 от 27 января 2011 г.)

Авторский коллектив:

Зобнин Ю. В., кандидат медицинских наук, доцент, Иркутский государственный медицинский университет;

Саватеева-Любимова Т. Н., доктор медицинских наук, профессор ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России;

Коваленко А. Л., доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России;

Петров А. Ю., кандидат фармацевтических наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург;

Васильев С. А., доктор медицинских наук, профессор; СПб НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе;

Батоцыренов Б. В., доктор медицинских наук, СПб НИИ скорой помощи им.И.И.Джанелидзе;

Романцов М. Г., доктор медицинских наук, профессор, ГОУ ВПО «СПбГМА им.И.И.Мечникова»

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор Ливанов Г.А.;

доктор медицинских наук, профессор Афанасьев В.В.

Издательство «Тактик-Студио».

Подписано в печать 28.02.2011.

Формат 60x88¹/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. Печ. Л. 5.

Тираж 5000 экз.

© Авторский коллектив, 2011

Оглавление

Введение	5
История открытия	6
Монооксид углерода в атмосфере	7
Источники эмиссии СО.....	8
Монооксид углерода в промышленном производстве	9
Получение монооксида углерода	10
Использование монооксида углерода.....	10
Роль монооксида углерода в загрязнении окружающей среды	11
Токсикология окиси углерода	15
Эпидемиология острых отравлений	15
Условия и причины возникновения отравлений	18
Токсикокинетика	26
Токсикодинамика. Патогенез отравления.....	26
Отсроченные повреждения	31
Индивидуальная чувствительность к монооксиду углерода.....	32
Монооксид углерода и беременность.....	33
Клиника острого отравления.....	33
Отравление у детей	40
Прогноз	42
Отравление у беременных.....	42
Классификация острого отравления	43
Клинические примеры	43

Отравление монооксидом углерода (угарным газом)

Подострое отравление	52
«Упрямая спазмофилия»	52
Клиника хронического отравления	56
Клинический пример	58
Диагностика	60
Дифференциальная диагностика	63
Патоморфология	63
Лечение	64
Цитофлавин, раствор для внутривенного введения.....	68
Лечение хронического отравления угарным газом	76
Таблетированная лекарственная форма цитофлавина	77
Экспертиза трудоспособности.....	79
Профилактика.....	80
Список литературы	83

Введение

Отравление окисью углерода является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм интоксикаций. Оно обуславливает серьезные поражения систем и органов человека. Эти повреждения нередко приводят к гибели пострадавших на месте происшествия или через некоторое время. Интоксикация сопровождается непосредственными и отсроченными осложнениями, значительно утяжеляющими заболевание. Последствия перенесенного отравления часто приводят к потере трудоспособности и инвалидизации пострадавших.

Своевременная медицинская помощь, включающая, в первую очередь нормобарическую оксигенацию 100% кислородом, проводимую непосредственно на месте происшествия, во время транспортировки и в стационарных условиях, в сочетании с адекватной нейротропной, цитопротекторной и синдромальной терапией, способна снизить риск развития осложнений и, возможно, смертельных исходов.

Оксись углерода - монооксид углерода, угарный газ, оксид углерода (II) - продукт неполного сгорания веществ, содержащих углерод, бесцветный газ, без запаха и вкуса, плохо растворим в воде (21 мг/л), способный диффундировать через перегородки, стены, слои почвы.

Химическая формула - CO. Молекула CO имеет тройную связь. Строение молекулы CO можно описать формулой: $C \equiv O$; причём третья связь образована по донорно-акцепторному механизму, где углерод является акцептором электронной пары, а кислород - донором. Благодаря наличию тройной связи молекула CO весьма прочна (энергия диссоциации 1069 кДж/моль, или 256 ккал/моль, что больше, чем у любых других двухатомных молекул) и имеет малое межъядерное расстояние ($d_{C=O} = 0,1128$ нм или $1,13 \text{ \AA}$).

Молекула слабо поляризована, электрический момент её диполя $\mu = 0,04 \times 10^{-29}$ Кл м (направление дипольного момента $O^- \rightarrow C^+$). Ионизацион-

ный потенциал 14,0 в, силовая константа связи $k = 18,6$. Основными типами химических реакций, в которых участвует монооксид углерода, являются реакции присоединения и окислительно-восстановительные реакции, в которых он проявляет восстановительные свойства.

Монооксид углерода - молярная масса $28,0101 \pm 0,0011$ г/моль, плотность 1,250 г /л при 0 °С, 760 мм рт.ст. (воздух - средняя относительная молярная масса 28,965338 г/моль, плотность 1,2929 г /л при 0 °С, 760 мм рт. ст.). Окись углерода горит синим пламенем до образования двуокиси углерода (CO_2). Содержание угарного газа в воздухе на уровне 12,5-74 % взрывоопасно.

История открытия

Монооксид углерода был впервые получен французским врачом, химиком Жозефом де Лассоном (Joseph-Marie-François de Lassone) в 1776 г. при нагревании оксида цинка с углём, но первоначально газ был ошибочно принят за водород, так как сгорал синим пламенем. Джозеф Пристли (Joseph Priestley) - британский естествоиспытатель, вошедший в историю, прежде всего, как выдающийся химик, открывший кислород и углекислый газ, в 1799 г. получил в чистом виде окись углерода. В 1800 г. английский химик, анатом Уильям Камберленд Крюикшенк (William Cumberland Cruikshank) выяснил, что в состав этого газа входит углерод и кислород. Токсические свойства монооксида углерода были исследованы на собаках французским физиологом и врачом Клодом Бернаром (Claude Bernard) приблизительно в 1846 году. Он открыл способность окиси углерода блокировать дыхание в эритроцитах (1857).

Вне атмосферы Земли, окись углерода впервые обнаружил в 1949 г. бельгийский астрофизик М.В. Migeotte, по наличию основной колебательно-вращательной полосы в ИК-спектре Солнца.

Монооксид углерода в атмосфере

В атмосфере монооксид углерода содержится в незначительных количествах (от 0,01 до 0,2 ppm - 0,000001-0,00002 %). В естественных условиях, на поверхности Земли, CO образуется при неполном анаэробном разложении органических соединений и при сгорании биомассы, в основном в ходе лесных и степных пожаров, вулканических извержений. Монооксид углерода образуется в почве как биологическим путём (выделение живыми организмами), так и небиологическим. Экспериментально доказано выделение окиси углерода за счёт превращения обычных в почвах фенольных соединений, содержащих группы OCH_3 или OH в орто- или параположениях по отношению к первой гидроксильной группе. Общий баланс продуцирования небиологического монооксида углерода и его окисления микроорганизмами зависит от конкретных экологических условий, в первую очередь от влажности и значения pH. Например, из аридных почв окись углерода выделяется непосредственно в атмосферу, создавая, локальные максимумы концентрации этого газа.

В атмосфере окись углерода образуется, как продукт цепочки реакций с участием метана и других углеводородов (в первую очередь, изопрена).

Основным антропогенным источником окиси углерода в настоящее время служат выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания. Монооксид углерода образуется при сгорании углеводородного топлива в двигателях внутреннего сгорания при недостаточных температурах или плохой настройке системы подачи воздуха (недостаточно кислорода для окисления CO в CO_2). Выхлопные газы карбюраторных двигателей, работающих на холостом ходу во время остановок, содержат до 15 %, а при движении до 4 % окиси углерода. В XIX веке значительную долю антропогенного поступления CO в атмосферу обеспечивал светильный газ - смесь газов, главным образом водорода (50 %), метана (34 %), и окиси

углерода (8 %) и других горючих газов, образующаяся при термической переработке угля, применявшаяся для освещения жилищ и улиц, а в сгущенном виде (10-12 атмосфер) - для освещения вагонов. Кроме того, для обогрева использовался водяной газ - газовая смесь, состав которой содержал до 45 % монооксида углерода. В настоящее время в коммунальной сфере этот газ вытеснен гораздо менее токсичным природным газом (низшие представители гомологического ряда алканов - пропан и др.). Использование топлива, изготовляемого на основе биомассы, например таких материалов, как сельскохозяйственные отходы, сухой навоз, древесина или древесный уголь, которые сжигают в традиционных кухонных очагах без дымоходов, приводит при приготовлении пищи к повышению концентрации карбоксигемоглобина примерно на 13 %. По мнению экспертов ВОЗ, наиболее распространенной причиной образования высоких концентраций карбоксигемоглобина в организме является курение табака.

Поступление окиси углерода от природных и антропогенных источников примерно одинаково. Монооксид углерода в атмосфере быстро окисляется до диоксида углерода. Среднее время его пребывания в атмосфере составляет около 0,1 года

Источники эмиссии CO

- 0,1 ppm - естественный базовый уровень CO в атмосфере.
- 0,5-5 ppm - средний базовый уровень CO в жилых домах.
- 5-15 ppm - уровень CO в жилых домах вблизи от правильно отрегулированной газовой плиты.
- 100-200 ppm - выхлоп автомобилей в центре мегаполиса (Мехико, Мадрид, Милан и др.).
- 5000 ppm - камин дома, топящийся дровами.
- 7000 ppm - не разбавленный выхлопной газ машины.
- 30000 ppm - не разбавленный дым сигареты.

Уникальным источником СО является метиленхлорид (дихлорметан) – растворитель, содержащийся в средстве для удаления краски, обезжиривания. СО образуется из ингалированного метиленхлорида в процессе метаболизма в печени. Экспозиция к парам метиленхлорида в течение 2-3 часов приводит к нарастанию содержания карбоксигемоглобина, которое достигает 5-15 %.

Существует слабая продукция эндогенной СО в организме, связанная с катаболизмом гема (уровень карбоксигемоглобина < 1 %), которая может возрастать при гемолизе, талассемии.

Монооксид углерода в промышленном производстве

Оксид углерода входит в состав газов, выделяющихся в процессах выплавки и переработки черных и цветных металлов, выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания, образующихся при взрывных работах и при взрывах некоторых природных газов.

- Газы работающей вагранки содержат 13-15 % СО.
- Газ, выделяемый опоками, содержит до 18 % СО.
- В доменном газе до 30 % СО.
- Расплавленный и застывающий чугун выделяет газы, в состав которых входит до 3,4 % СО.
- В бессемеровском (конвертерном) газе находится до 25 % СО.
- Газ от печей для выплавки алюминия содержит 32,2 % СО.
- Пороховые газы содержат до 50 % СО.
- Выхлопные газы автомобилей в зависимости от системы двигателя, вида топлива и от условий работы мотора содержат от 1,0 до 13,7 % СО; в среднем 6,3 %.
- Угольная пыль содержит от 0,1 до 3,9 % СО.
- Табачный дым содержит 0,5-1,0 % СО.

Получение монооксида углерода

В промышленности окись углерода получают совместно с водородом, двуокисью углерода, азотом, метаном и его гомологами, тяжелыми углеводородами и сероводородом газификацией твердых топлив, а также при взаимодействии CO_2 с раскаленным углем и при конверсии метана в присутствии различных катализаторов.

Использование монооксида углерода

Окись углерода применяется, как одно из исходных соединений, лежащих в основе современной промышленности органического синтеза метилового спирта, уксусной кислоты, акриловой и муравьиной кислот.

Используется для восстановления металлов из окислов, получения карбониллов металлов, фосгена, сероокиси углерода, ароматических альдегидов, формамида, муравьиной кислоты, гексаоксибензола, хлористого алюминия, метилового спирта, а также в реакциях карбонилирования, в которых CO взаимодействует с ненасыщенными органическими соединениями, гидроформилирования.

Из смеси CO и H_2 можно получать синтин (синтетический бензин), синтол (смесь карбоновых кислот, спиртов, альдегидов, кетонов и углеводородов).

В составе генераторных газов окись углерода применяется, как топливо в различных производствах, для бытовых нужд, в двигателях внутреннего сгорания, в газовых турбинах.

Во время Второй мировой войны газовая смесь, включающая угарный газ использовалась немецкими национал-социалистами в Программе умерщвления «Т-4». «Акция Тиргартенштрассе 4» - официальное наименование евгенической программы по стерилизации, а в дальнейшем и физическому уничтожению душевнобольных, умственно отсталых и

наследственно больных, нетрудоспособных лиц (инвалидов, а также болеющие больше 5 лет). Вначале уничтожались только дети до 3-х лет, затем все возрастные группы. В рамках программы «Т-4» впервые (ещё до применения в концентрационных лагерях) нацистами были использованы газовые камеры, в том числе и передвижные (внутрь камеры подавались выхлопные газы двигателя внутреннего сгорания автомобиля). Первая газовая камера была испробована в Хадамаре (земля Гессен) в конце 1939 года.

Монооксид углерода применяется для обработки мяса животных и рыбы, придает им ярко красный цвет и вид свежести, не изменяя вкуса. Допустимая концентрация CO равна 200 мг/кг мяса.

Роль монооксида углерода в загрязнении окружающей среды

Оксиды углерода относятся к одним из приоритетных загрязнителей окружающей среды. Основной вклад в загрязнение атмосферы вносят автомобили, работающие на бензине (в США на их долю приходится около 75%), затем самолеты (примерно 5%), автомобили с дизельными двигателями (около 4%), тракторы и другие сельскохозяйственные машины (около 4%), железнодорожный и водный транспорт (примерно 2%). К основным загрязняющим атмосферу веществам, которые выбрасывают подвижные источники (общее число таких веществ превышает 40), относятся оксид углерода (в США его доля в общей массе составляет около 70%).

Явление, называемое смогом (от англ. *smoke* - «дым» и *fog* - «туман») - один из видов загрязнения воздуха в крупных городах и промышленных центрах может образовываться практически при любых природных и климатических условиях в крупных городах и индустриальных центрах с сильным загрязнением воздуха. Наиболее вреден смог в тёплые периоды года, в солнечную безветренную погоду, когда верхние слои воздуха

достаточно тёплые, чтобы останавливать вертикальную циркуляцию воздушных масс. Смогу наиболее подвержены: Лондон, Лос-Анджелес, Мехико, Афины, Гонконг, Пекин, Москва и др. Воздух над этими городами содержит первичные и вторичные загрязняющие вещества, газы и аэрозоли.

Современные данные свидетельствуют о возникновении фотохимического и нефотохимического смога. Первый образуется в результате смешения в воздухе оксидов азота (продукты горения ископаемого топлива), тропосферного (приземного) озона, летучих органических веществ (пары бензина, красок, растворителей, пестицидов и других химикатов), перекисей нитратов и других загрязняющих веществ. Высокие концентрации окиси углерода, оксидов серы и твердых частиц в сочетании с небольшим количеством вторичных загрязняющих веществ создают нефотохимический смог.

У населения крупных городов уровень карбоксигемоглобина может быть выше, чем у жителей сельской местности (от 1 до 3%). Высокие концентрации окиси углерода в задымленные смогом дни могут оказать неблагоприятное воздействие на людей с хроническими, в первую очередь, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Великий смог, окутавший Лондон 5 декабря 1952 года и рассеявшийся только к 9 декабря того же года, стал настоящей катастрофой, в результате которой у 100000 человек обострились заболевания органов дыхания и погибло около двенадцати тысяч человек.

Известно, что в 1955 г., во время сильной жары, длившейся 1 неделю, в Лос-Анджелесе умирало более 247 человек в день вследствие атмосферных и географических условий. Слой сильной температурной инверсии привел к снижению высоты смешивания загрязняющих веществ, что обусловило повышенную концентрацию загрязнителей в воздухе.

Смог является большой проблемой многих мегаполисов мира. Указывается, что оценка прямого острого воздействия фотохимического смога на здоровье затруднительна. Часто отмечается раздражение глаз,

воспаление слизистых оболочек носа и гортани. Смог может стать причиной кашля, одышки, затруднения дыхания, головных болей. К нему наиболее чувствительны дети, пожилые люди и люди с хроническими заболеваниями сердца и лёгких.

В сентябре 2002 г., из-за торфяных пожаров в Подмосковье, Москву заволочло дымом. Дым стоял несколько дней.

Ситуация в Москве повторилась в июле - августе 2010 г. из-за природной аномалии, несвойственной для данной местности (сильная жара 35-39 °С, отсутствие больших дождей, юго-восточный слабый ветер из Средней Азии). Дым распространялся в радиусе 100 км от Москвы. Видимость снижалась до 100 метров. В воздухе чувствовался запах гари. По данным «Мосэкомониторинга», концентрации были превышены для угарного газа в 6,6 раза, взвешенных веществ - в 2,2 раза, концентрация углеводородов составляла 6,2 мг/м³.

Поскольку окись углерода легче воздуха, то зоны нестойкого химического заражения на открытом воздухе могут формироваться лишь в очагах обширных пожаров.

Лондонский смог не прошел даром. Бедствие со всей очевидностью продемонстрировало людям во всем мире, что данная проблема представляет собой непосредственную угрозу жизни людей. Были приняты новые экологические стандарты, направленные на ограничение использования грязных видов топлива в промышленности и на запрет сажесодержащих выхлопных газов. Среди принятых мер - введение в действие Закона «О чистом воздухе» (редакции 1956 и 1968 годов) и аналогичного Закона города Лондона (1954 год).

Во многих странах принимаются меры по снижению концентрации окиси углерода в атмосферном воздухе промышленных городов. В частности, во Франции «Plan National Santé Environnement (2004-2008)» - «Национальный план оздоровления окружающей среды на 2004-2008 годы» предусматривал уменьшить число смертей от отравления окисью угле-

рода на 30 %. Обеспечить качество воздуха во всех городах страны на уровне европейских показателей. Сократить на 30 % выбросы двигателей транспортных средств в результате модернизации вновь выпускаемых автомобилей и установки специальных фильтров на уже эксплуатируемые транспортные средства.

Природные фоновые уровни окиси углерода колеблются в пределах от 0,01 до 0,23 мг/м³. В зоне городских автомагистралей крупных европейских городов его средние концентрации за 8 ч составляют, как правило, менее 20 мг/м³, а пиковые величины за 1 ч - ниже 60 мг/м³.

Взвешенные частицы сами по себе и в комбинации с другими загрязнителями представляют очень серьезную угрозу для здоровья человека. Они составляют 40–70 % от всей дымовой взвеси. Концентрации, значительно превышающие 100 мкг/м³ и выраженные в виде ежедневной осредненной концентрации РМ₁₀, начинают влиять на показатели смертности, статистику возникновения респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также на другие показатели состояния здоровья.

Именно по этой причине в пересмотренном варианте критериев качества атмосферного воздуха, рекомендованных ВОЗ для стран Европы, не дается рекомендуемый критерий по краткосрочным осредненным концентрациям. Исходя из рекомендаций ВОЗ, в странах ЕС установлены пределы порогового воздействия для РМ₁₀. Для среднесуточной концентрации не допускается превышения порогового уровня 50 мкг/м³ более чем 35 раз в течение года, среднегодовая концентрация не должна превышать уровня в 40 мкг/м³.

Токсикология окиси углерода

Угарный газ очень опасен, так как не имеет запаха и цвета, вызывает отравление и даже смерть. Класс опасности по классификации ООН - 2,3. Вторичная опасность по классификации ООН - 2,1.

Эпидемиология острых отравлений

Окись углерода является одной из основных причин отравлений и гибели людей во всем мире. Это наиболее часто встречающийся вид ингаляционных отравлений. Летальность достигает 17,5 % от общего числа отравлений.

В США, по данным Национального Центра Статистики Заболеваний в 1979-1988 годах зарегистрировано 56133 свидетельств о смерти, в которых указывались рубрики, в соответствии с которыми окись углерода являлась одной из причин способствовавших смерти. Из них, 25 889 были самоубийствами, 210 были убийствами, 15523 были связаны с тяжелыми ожогами, или пожарами и 11547 были отнесены к неумышленным отравлениям. Число неумышленных смертельных случаев, уменьшилось с 1513 в 1979 г. до 878 в 1988 г. Самый высокий уровень смертности отмечался зимой и среди мужчин, афроамериканцев, пожилых, и жителей северных штатов. Выхлопные газы автомашин вызвали 6552 (57 %) неумышленных смертельных случаев; 5432 (83 %) из них были связаны с автомобилями, находившихся в закрытых гаражах. В 1998 г. из 2241082 случаев отравлений людей лекарствами и химическими веществами, зарегистрированных Американской Ассоциацией Центров по Лечению Отравлений, 17480 (0,8 %) приходится на интоксикации монооксидом углерода, из которых 31 (0,18 %) случай закончился гибелью пострадавших. В течение 1999-2004 гг., окись углерода была указана как способст-

вующая причина смерти в 16447 свидетельствах о смерти. Из них 2631 (16 %) были расценены, как неумышленные и как несвязанные с огнем, смертельные случаи. В этот период, в среднем 439 человек умирало ежегодно от неумышленного, несвязанного с пожарами, отравления окисью углерода (диапазон: от 400 в 1999 г. до 473 в 2003 г.). Среднегодовой показатель смертности был 1,5 смертельных случая на миллион населения. Уровень смертности был самым высоким среди лиц в возрасте старше 65 лет и среди мужчин. Среднесуточное число связанных с окисью углерода смертельных случаев было самым большим в течение января (2,07 смертельных случая) и декабря (1,97 смертельных случая) и самым низким в течение июля (0,67 смертельных случая) и августа (0,67 смертельных случая).

В Англии и в Уэльсе в 1985 г., отравлением угарным газом были обусловлены 1365 смертей. В Новой Зеландии, в 2001-2002 гг. от этой интоксикации умирало 206 человек в год, что составило 43,9 % смертельных исходов от острых отравлений в стране. В Южной Корее, в 2001-2003 гг. зарегистрировано 1950 отравлений угарным газом, из которых 254 были смертельными. В Иерусалиме распространенность отравлений угарным газом в 2001-2006 гг. была 3,53 на 100000 человек ежегодно. В Китае, в провинции Хубэй в 1999-2008 гг. зарегистрировано 218 смертей от острых отравлений, из которых отравления угарным газом составили 16,5 %.

По данным Севильского Отделения Национального Института Токсикологии и Судебной медицины, в 2000-2006 гг. из 515 смертельных случаев отравлений в 415 случаях (81 %) был обнаружен карбоксигемоглобин. В 33 % случаев его уровень был свыше 50 %, в 48 % случаев его уровень был ниже 50 %. Большую часть погибших составляли мужчины (72 %).

Во Франции в 1999 г. окись углерода была, как и в предыдущие годы, на первом месте среди причин смерти от острых отравлений. В 2006 г. по данным 10 центров острых отравлений страны, отравления окисью углеродом и дымами пожаров обусловили 28 из 138 случаев смерти от всех

острых отравлений, что составило 20,3% от общего числа летальных исходов, связанных с экзотоксикозами. В связи с высокой распространенностью отравлений окисью углерода, во Франции с 1 сентября 2008 г. введена специальная система регистрации пострадавших с еженедельным анализом ситуации. С момента введения этой системы по 15 февраля 2010 г. было зарегистрировано 2277 пострадавших, из которых 513 были госпитализировано, погибло 17 человек.

В СССР особенно многочисленными острые отравления угарным газом были во время Великой Отечественной войны. Так, в Ленинграде в период блокады 1941-1943 гг. было отмечено 1020 острых отравлений этим ядом.

В Российской Федерации в 2008 г. отравления вследствие токсического действия окиси углерода (Т58) и других газов, дымов и паров (Т59) составили в структуре острых отравлений по данным отчетов (форма № 64) 4,4 % из общего числа госпитализированных больных с острыми отравлениями (213853, в том числе 36276 детей).

В 2009 г. по данным Санкт-Петербургского центра острых отравлений отравления окисью углерода составили 4,2 % в общей структуре отравлений (летальность 3,3 %), в Екатеринбургском областном центре острых отравлений эта патология составила 2,1 % от общего числа госпитализированных пациентов. По данным Иркутского токсикологического центра отравления угарным газом у взрослых составляли в 1972 году 1,3 % в общей структуре отравлений, в 2000-2004 гг. – 3,7 %, в 2007 и 2008 гг. 3,2 % и 2,1 %, соответственно. По данным Иркутского центра острых отравлений у детей, в 1994 году отравления угарным газом составляли 3,3 % в общей структуре отравлений, в 1998-2004 гг. – 1,6 %, в 2007 и 2008 гг. 2,8 % и 2,1 %, соответственно.

В России монооксид углерода занимает второе место в структуре причин смертности от острых отравлений. По данным Московского бюро судмедэкспертизы за 1991-1996 гг. смертность от отравления окисью

углерода составила 8,2 % смертей от острых отравлений. В 2005-2008 гг., в среднем по стране, отравления окисью углерода составляли 23,4 % всех смертельных исходов при острой химической этиологии. По различным территориям эта цифра колеблется от 11,0 % до 58,8 %.

По материалам Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы в 1999-2008 гг. отравления угарным газом обусловили от 15,9 % до 28,8 %, в среднем 21,1 %, смертей от острых отравлений.

Смерть наступает преимущественно на месте происшествия: по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы только от 0,9 % до 1,6 % смертельных исходов при данной патологии имеет место в стационарах. Больничная летальность от отравлений окисью углерода в 2005-2006 гг. составила 3,8 %, (3,2 % и 4,5 %, соответственно). По данным центра лечения отравлений Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, наиболее высокий процент (17,9 %) смертельных исходов зарегистрирован при отравлении угарным газом в сочетании с ингаляционной травмой, против 4,1 % в группе больных с изолированным отравлением монооксидом углерода.

Условия и причины возникновения отравлений

С окисью углерода человек неосознанно контактировал с доисторических времен. С ее действием были знакомы в Древней Греции и Риме. Считается, что римский император в 363-364 годах Флавий Клавдий Ювиан на тридцать третьем году жизни погиб от угара, возникшего от слишком сильно дымившей жаровни.

Доктор Габриэль Пеллетан (Gabriel Pelletan) описал в статье «Об удушье, причиненном чадом, и экспериментальных исследованиях, произведенных по этому поводу», опубликованной в «Journal de chimie médicale, de pharmacie, de toxicologie» (1839), клиническую картину смер-

тельного суицидального отравления угарным газом мадемуазель F. В., модистки, в возрасте 29 лет, лимфатической конституции, мало экспансивной, между тем вспыльчивой, вследствие чего не способной жить ни с кем из родственников.

«Мне плохо, голова раскалывается. Посмотри, и собака больна. Наверное, мы что-то съели. Ничего, все пройдет. В понедельник мы будем здоровы. Не надо никого тревожить». Это были последние слова, сказанные жене Александрине в ночь с 28 на 29 сентября 1902 г. великим французским писателем Эмилем Золя, который скончался от отравления угарным газом из-за неисправности печи в спальне его парижской квартиры (rue de Bruxelles - Paris 9e). Смерть Золя была официально зарегистрирована по прибытии врачей в 10 утра 29 сентября. Александрина была доставлена в больницу и осталась жива.

Талантливая поэтесса, фронтовичка Юлия Владимировна Друнина покончила жизнь самоубийством 21 ноября 1991 г. - закрылась в своем гараже в поселке Советский писатель Подольского района и задохнулась от выхлопных газов собственных «Жигулей». В предсмертной записке покойная просила никого в ее смерти не винить. Как написал через два дня после ее гибели в «Правде» В. Кожемяко: «Она была бескомпромиссной и максимально честной во всем. И беспредельно страдающей от того, какими взаимно озлобленными и жестокими, равнодушными и корыстными начали мы вдруг становиться. Это для нее было особенно невыносимо!»

3 февраля 2005 г. премьер-министр Грузии Зураб Жвания был найден мертвым в квартире своего друга в Тбилиси. По официальной версии произошел несчастный случай - отравление газом из-за неполадок в работе газового обогревателя марки «Никала» иранского производства. Жвания был в гостях у 25-летнего заместителя уполномоченного президента Грузии в регионе Квемо-Картли Рауля Юсупова, который так же скончался в результате отравления. На следующий день после трагедии

эксперты заявили, что в крови Зураба Жвания уровень карбоксигемоглобина равен 60,6 %, Рауля Юсупова - 73,9 %.

Оксид углерода является причиной острых отравлений во время стихийных бедствий (лесных пожаров, извержения вулкана и т.п.).

Монооксид углерода - один из главных поражающих факторов при пожарах в горящих, задымленных зданиях и помещениях, в вагонах транспорта, в лифтах, самолетах и т.п.; при вдыхании дыма горящих сигарет. При горении напалмовых зажигательных смесей образуются высокие концентрации окиси углерода и углекислого газа.

Отравления окисью углерода могут быть следствием несчастных случаев в быту, на производстве, а в значительной части случаев - результатом суицидальных действий.

«Угорание» в быту возникает в помещениях с неисправными отопительными приборами (печами, каминами, обогревателями, водонагревателями), при использовании угольных брикетов в примитивных печах для обогрева альпинистских палаток, хижин, жаровен с тлеющими углями, самоваров, при длительном горении керосиновых ламп, мазутных или керосиновых отопительных и нагревательных приборов в невентилируемых помещениях, при утечке бытового газа пропана (содержащего 4-11 % CO), в котельных бытовых и производственных зданий и т.д., в банях «по-черному».

Нередко домашние животные (собаки и кошки), а также птицы в клетках первыми чувствуют наступление угара, а иногда становятся его первыми жертвами. Сергей Довлатов в автобиографической повести «Наши» вспоминает: «Меня послали в командировку на острова. Собаку (фокстерьер по имени Глаша) я отдал на это время друзьям. Жили они в квартире с печным отоплением. Как-то раз затопили печи. Раньше времени закрыли трубу. Вся семья уснула.

В квартире запахло угарным газом. Все спали.

Но проснулась Глаша и действовала разумно. Подошла к хозяйскому ложу и стащила одеяло. Хозяин запустил в нее шлепанцем, одеяло поправил. Глаша вновь его стащила и при этом залаяла.

Наконец двуногие сообразили, что происходит. Распахнули двери, выбежали на улицу. Хозяин повалился в сугроб. Глашу долго пошатывало и тошнило.

Днем ей принесли из буфета ЦК четыреста граммов шейной вырезки. Случай уникальный. Может быть, впервые партийные льготы коснулись достойного объекта...».

В быту и в профессиональной среде причиной отравления служит вдыхание выхлопных газов автомобилей, автопогрузчиков, машин для заливки льда, электрогенераторов в плохо вентилируемых помещениях (в гаражах при закрытых воротах, в автомобилях с работающим двигателем, паркингах и др.), в том числе в подвалах гаражей и даже в салонах автомобилей с работающим двигателем, находящихся на открытом воздухе. Эксплуатация двигателей внутреннего сгорания в условиях высокогорья значительно увеличивает риск отравления. Отравления угарным газом более часто возникают в помещениях с недостаточным движением воздуха (капонирах, тоннелях и др.).

Острые профессиональные отравления окисью углерода имели наибольшее распространение в первой половине XX века. К началу 60-х годов XX века на долю профессиональных отравлений приходилось 25 % всех случаев острых интоксикаций CO. Нередки аварии на производстве (доменные, мартеновские, литейные, кузнечные цеха, шахты, рудники, коксохимическое производство). Отравление CO встречается и у летчиков. При содержании карбоксигемоглобина более 10 % у курящих пилотов увеличивается время реакции на световой сигнал. Риск отравления угарным газом заметно увеличивается при полетах в высокогорных районах. Считается, что в 19 % случаев причиной авиационных катастроф является отравление экипажа CO.

Некурящий человек выдыхает окись углерода в количестве 11 мкг/л (11 мг/м³). В герметичных кабинах летательных аппаратов, предназначенных для длительного пребывания в космосе, устанавливаются специальные поглотители для выделяемой человеком эндогенной окиси углерода.

Отравления СО возможны у аквалангистов при подводных погружениях. В 50-е годы прошлого века, когда многие изготавливали самодельные акваланги, и когда еще не было в достаточном количестве специальных станций для зарядки аквалангов, баллоны нередко заполнялись техническим воздухом, содержащим выхлопные газы и продукты неполного сгорания масла. Один из сподвижников Жак-Ива Кусто - Дюма, погружаясь в знаменитом Воклюзском гроте, едва не распрощался с жизнью из-за того, что в воздухе, которым были наполнены баллоны акваланга, оказались выхлопные газы.

Известны случаи острых отравлений окисью углерода у подводников при попадании выхлопных газов в отсеки подводных лодок. Атомная подводная лодка «Курск» затонула в Баренцевом море, в результате катастрофы, произошедшей 12 августа 2000 года. Все 118 членов экипажа погибли. По заключению судебно-медицинской экспертизы подводники, находившиеся в 9-м отсеке, погибли от острого отравления окисью углерода в течение 7-8 часов после катастрофы.

Инттоксикация монооксидом углерода возможна у регулировщиков движения и у сотрудников автостоянок при определенных климатических условиях, способствующих концентрации окиси углерода в нижних слоях атмосферы.

Отравление окисью углерода возможно у лиц, имеющих профессиональный контакт с продуктами горения (спасатели, пожарные, утилизаторы мусора, повара, строительные рабочие и др.).

«Токсические газы убивают свои жертвы... и спасателей, больше чем ожоги» - утверждает знаменитая Chantal Bismuth - французский токсиколог, профессор. Дымы пожаров содержат молекулы более 250 различ-

ных веществ, из которых практически обнаруживаются только немногие, в том числе цианиды. Окись углерода является одним из основных токсичных продуктов горения, образующихся при пиролизе, термоокислительной деструкции и пламенном горении в производственных, экологических условиях и чрезвычайных ситуациях в природной и антропогенной среде, представляют особую проблему химической безопасности, экологии и клинической токсикологии. Древесина, лигнин и торф имеют полимерную структуру, что придает особую значимость токсикологическим последствиям лесных пожаров и горения торфяников, в которых значительную роль играют патогенетические механизмы развития гипоксических состояний. При лесных пожарах содержание угарного газа в воздухе достигает 5,5 % (65 мг/л). Показано, что продукты горения: монооксид, диоксид углерода, а также цианистое соединение водорода, присутствующие в различных концентрациях при пожарах на открытом воздухе или в помещении, оказывают синергическое токсическое воздействие на организм.

В. С. Суховским (2010) показано, что дым лесных пожаров, обусловивший значительное загрязнение атмосферного воздуха в июле-августе 2003 г. в Иркутской области, инициировал у 57,7±0,01 % практически здоровых лиц возникновение гиперинфляции легких, клинически проявлявшейся психовегетативными отклонениями. В основе этого явления, вероятно, лежит гидроксидный респираторный синдром.

Возможны групповые и массовые отравления окисью углерода. Наиболее известным массовым отравлением можно назвать гибель более 2000 жителей г. Помпеи в 79 г. н.э. во время извержения Везувия.

В ноябре 1982 г. в одном из отрогов Гиндукуша вблизи афганского селения Саланг, в тоннеле, построенном на высоте 3200 м, длиной более 2 км, из-за неисправности одной из машин, остановились две встречные автоколонны. Двигатели оставались включенными. В течение первых 5-

10 мин у 80 человек возникла апоплексическая форма отравления окисью углерода.

Случаи групповых отравлений нередки в больших закрытых помещениях, ресторанах, ночных клубах, крытых катках, церквях, жертвами отравления становятся многие десятки людей всех возрастов.

Крупнейший по числу жертв пожар в Российской Федерации, произошёл 5 декабря 2009 года в ночном клубе «Хромая лошадь» в Перми. В здании собралось около 300 человек (вместе с персоналом) несмотря на то, что согласно официальным документам клуб был рассчитан на 50 посадочных мест. В помещении клуба был организован фейерверк из, так называемого, холодного огня. Согласно основной версии, возгоранию способствовала небольшая высота потолка и декор из ивовых прутьев. Ударившие в потолок искры привели к его возгоранию. Быстрому распространению огня способствовали пенопласт, который использовался как изоляционный материал потолка, пластиковая отделка стен, а также скопившаяся на потолке пыль. От пожара пострадало 234 человека. Непосредственно в ходе пожара и сразу после него, в результате ожогов, отравления высокотоксичным дымом и давки погибли 111 человек. В последующие дни в больницах умерло ещё 45 человек. По заключению следствия, жертвы пожара погибли из-за отравления угарным газом, продуктами горения.

Число острых отравлений окисью углерода заметно увеличивается в холодное время года, а также при возникновении необычных климатических явлений: сплошной низкой облачности и тумана, резкого похолодания, что связано с использованием различных отопительных приборов.

В частности, неожиданным последствием урагана «Рита» (Hurricane Rita) - самого мощного тропического циклона, наблюдавшегося в Мексиканском заливе и одного из наиболее интенсивных ураганов в США, пронесшихся в районе южной границы штатов Техас и Луизиана в сентябре 2005 г., стали 500 случаев, в том числе 21 точно идентифицирован-

ных (5 со смертельным исходом), отравления угарным газом вследствие использования населением пострадавших районов, в связи с аварийным отключением электроэнергии, портативных генераторов электроэнергии без соблюдения техники безопасности.

Исследование влияния кратковременных загрязнений угарным газом воздуха в 19 европейских городах, участвующих в Проекте APNEA-2, на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выявило существенную взаимосвязь между увеличением концентрации CO на 1 мг/м³ и увеличением на 1,20 % [95%-ый доверительный интервал (CI), 0.63-1.77 %] и увеличением на 1,25 % (95% CI, 0.30-2.21 %) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Управление Роспотребнадзора по Москве подвело итоги анализа отрицательного влияния аномальной жары и смога лета 2010 г. на горожан по обращаемости населения за оказанием скорой и неотложной медицинской помощи в дни самого интенсивного загрязнения и задымления воздуха. Так, станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова в июле зарегистрировала свыше 25,6 тыс. обращений по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, а в августе число случаев обращения с болезнями сердца и сосудов возросло до 26,6 тыс. Обращаемость по поводу заболеваний органов дыхания в июле составила свыше 18,8 тысячи случаев, а в августе - 20,1 тыс.

Подострые отравления окисью углерода развиваются в быту при неисправности обогревательных или водонагревательных приборов, а также в профессиональной среде в результате каких-либо нестандартных ситуаций в производственном процессе.

Хронические интоксикации возможны на производствах, предусматривающих образование или использование в технологическом процессе окиси углерода.

Токсикокинетика

Способ поступления СО в организм только один – ингаляционный. Токсический эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3×10^{-3} г/л в течение 1 часа. После прекращения вдыхания СО 60-70 % яда выделяется у человека в течение одного часа. За четыре часа удаляется 96% абсорбированной организмом дозы. Небольшая часть поглощенной окиси углерода остается растворенной в плазме крови. Монооксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути. В клинических условиях, независимо от тяжести отравления, находящаяся в крови окись углерода, полностью исчезает в течение 12 ч после выведения больного из токсической обстановки, при этом удаление токсического агента осуществляется через легкие. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу – 0,007 мл/ч, несколько больше через желудочно-кишечный тракт и почки. С мочой СО выводится в виде комплексного соединения с железом. Курение увеличивает уровень СО в крови.

Токсикодинамика. Патогенез отравления

Карбоксигемоглобин (Carbomonoxyhemoglobin, Carbonmonoxyhemoglobin, Carboxyhemoglobin A, Carboxyhemoglobin C).

Окись углерода является, в первую очередь, кровяным ядом и относится к группе веществ, вызывающих изменения пигмента крови - гемоглобина. Токсическое действие монооксида углерода на организм основано на взаимодействии ее с гемоглобином и образовании карбоксигемоглобина (HbCO), неспособного переносить кислород, развитию гемической (транспортной) гипоксии. В физиологических условиях эндогенная продукция СО в результате распада гема (гемоглобина, миоглобина

и цитохромов) приводит к образованию HbCO (< 1%). Мембрана эритроцитов препятствует проникновению CO в клетку и образованию HbCO. Образование HbCO начинается уже в легочных капиллярах с периферии эритроцитов при минимальной концентрации CO в воздухе. По мере увеличения содержания окиси углерода во вдыхаемом воздухе, HbCO образуется не только в периферических, но и в центральных отделах эритроцита. Скорость образования HbCO прямо пропорциональна величине концентрации CO во вдыхаемом воздухе, максимальный уровень его в крови определяется временем контакта с CO. Гемоглобин обладает одинаковой способностью связывать O₂ и CO. При этом сродство гемоглобина к CO в 250-300 раз больше, чем к O₂. Валентность железа в HbCO остается неизменной, а изменяются связи Fe²⁺. Все непарные электроны участвуют в образовании карбоксигемоглобина. Ассоциация CO с гемоглобином происходит в 10 раз медленнее, чем таковая с O₂. Гемолиз и талассемия увеличивают уровень карбоксигемоглобина. У некурящих уровень HbCO составляет 1-2%. В крови курильщиков содержание HbCO равно 5-10% при этом, среднесуточная концентрация колеблется от 1,5 % до 15 %.

Диссоциация карбоксигемоглобина протекает в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина. По этой причине HbCO очень быстро накапливается в крови, даже при сравнительно небольшом содержании CO во вдыхаемом воздухе. Образование HbCO нарушает транспорт кислорода к тканям, а также сдвигает константу диссоциации оксигемоглобина (HbO₂) влево, затрудняя отщепление O₂ от HbO₂, что увеличивает кислородное голодание организма (рис. 1). Реакция диссоциации карбоксигемоглобина зависит исключительно от парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (период полураспада HbCO при вдыхании обычного воздуха - 320 мин, чистого кислорода под давлением 1 атм. - 80 мин, под давлением 3 атм. - 23 мин).

Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина под влиянием монооксида углерода и других факторов

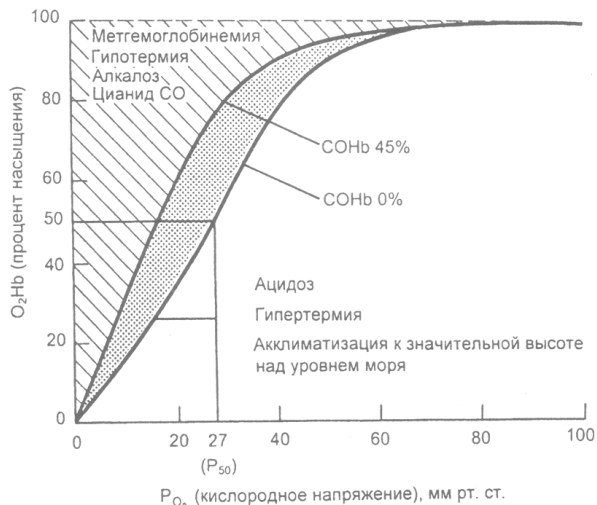


Рис. 1

Блокада дыхательной цепи митохондрий. Значительная часть окиси углерода (от 15 до 50%) взаимодействует, кроме гемоглобина, и с другими железосодержащими биологически активными системами организма (гемопротеинами): цитохромоксидазой – цитохромом **a₃**, цитохромом P-450, цитохромом **c**, каталазой, пероксидазой, миоглобином и др. Диссоциация образующихся соединений очень медленная (от 48 до 72 часов), в результате блокируется тканевое дыхание, нарушаются окислительные процессы в митохондриях, развивается тканевая гипоксия, вследствие нарушения утилизации кислорода клеткой.

Карбоксимиоглобин. При взаимодействии CO с миоглобином (железосодержащим белком скелетных мышц и мышцы сердца) образуется

карбоксимиоглобин. Сродство миоглобина к СО в 25-50 раз больше, чем к О₂. При тяжелых отравлениях более 25% миоглобина может быть связано с окисью углерода. Образование карбоксимиоглобина отрицательно сказывается на функциональном состоянии миокарда и скелетной мускулатуры.

Гипоксия. Развитие гипоксического состояния при отравлении угарным газом обусловлено суммарным эффектом нескольких видов гипоксий, возникающих практически одновременно: гипоксической гипоксии (в результате понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, а также вследствие нарушения проходимости дыхательных путей, развития некардиогенного отека легких и центральных нарушений дыхания); гемической гипоксии в результате инактивации гемоглобина (образование карбоксигемоглобина) возможно и анемического типа (при предшествующем дефиците гемоглобина); циркуляторной гипоксии вследствие гемодинамических нарушений; тканевой гипоксии (инактивация ферментов тканевого дыхания).

Тканевая чувствительность. Наиболее чувствительными к гипоксии являются нервная (геморрагический некроз в ядрах основания мозга и пластинчатый некроз в сером веществе коры головного мозга, мозжечка, серых ядер, бледного ядра, отек, мультифокальные некрозы, демиелинизация белого вещества), миокардиальная (субэндокардиальные и субэпикардиальные очаги распада, множественные микрогеморрагии, дегенерация миофибрилл) и эмбриональная ткани.

Оксидативный стресс. Другими предполагаемыми механизмами клеточной токсичности окиси углерода являются: оксидативный стресс с образованием свободнорадикальных форм кислорода, активация свободнорадикального окисления липидов нервных клеток. Повреждающие эффекты кислорода при пост-гипоксической реоксигенации.

Прямое токсическое действие на мембраны. Окись углерода обладает и прямым повреждающим действием на клеточные мембраны и мито-

хондрии, нарушает обмен катехоламинов и аминокислот, стимулирует апоптоз.

Участие в биорегуляции. Монооксид углерода (CO) обладает сходными с монооксидом азота (NO) физиологическими свойствами и действием на гуанилатциклазу, образуя лабильное комплексное соединение с гемовой простетической группой фермента, что меняет конформацию активного центра и приводит к включению синтеза циклического гуанозинмонофосфата.

Оксид углерода, так же как и NO: индуцирует расслабление гладких мышц сосудов и их расширение (вазодилатацию), предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, участвует в различных процессах в нервной, репродуктивной и иммунной системах. Однако эти эффекты CO в несколько раз слабее действия NO. Кроме того, NO токсична, обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами.

Изменения периферической крови. На высоте интоксикации CO компенсаторно увеличивается количество эритроцитов до $5,5-6,5 \times 10^{12}/л$ за счет поступления их в кровь из депо в селезенке, а также, возможно, за счет прямого стимулирующего воздействия CO на выработку эритропоэтина. Эритроцитоз, как правило, явление временное. При этом истинная полицитемия иногда развивается сразу после отравления, либо как последствие, спустя месяцы и годы. При повторных отравлениях CO на фоне лимфоцитоза в крови появляются нормобласты, и повышается содержание ретикулоцитов. В ряде случаев исходом поражения красной крови является развитие анемии типа Аддисона-Бирмера в сочетании с нейтропенией.

Со стороны белой крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз иногда до $2-25 \times 10^9/л$ со сдвигом влево на фоне лимфо- и эозинопении. Клетки костного мозга претерпевают дегенеративные изменения при явлениях раздражения.

Характерно увеличение негемоглобинового железа крови (может достигать 50%). При повторных острых отравлениях параллельно происходит падение железа в тканях, за счет соединения с СО, что расценивается как механизм детоксикации.

Влияние монооксида углерода на метаболизм. СО влияет на углеводный обмен, повышая уровень сахара в крови, в ликворе, головном мозге, приводит к появлению сахара в моче. Увеличение уровня сахара в крови начинается с первых минут интоксикации и нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушениями под воздействием СО центральной регуляции, что приводит к увеличению распада гликогена или к нарушению утилизации глюкозы. Увеличивается уровень лактата, нарушается липидный, фосфорный, азотистый, белковый обмены, равновесие содержания в тканях кальция и магния, особенно калия и натрия.

Сведения о влиянии алкоголя на тяжесть отравления окисью углерода неоднозначны. Выявлено, что смертельные концентрации угарного газа были выше в присутствии этанола. Предполагается, что употребление алкоголя до отравления угарным газом может обеспечить некоторую защиту. В то же время имеются сведения о возможном повышении токсичности угарного газа при сопутствующем приеме барбитуратов, наркотиков или злоупотреблении алкоголем.

Отсроченные повреждения

Отсроченный характер неврологических нарушений может обуславливаться изменениями кровоснабжения головного мозга, особенно на уровне белого вещества. Установлено, что угарный газ повреждает белок миелин, входящий в состав оболочек нервных клеток. Повреждение миелина связано с активацией перекисного окисления липидов. В ответ на повреждение миелина продуцируются специализированные

лимфоциты, что приводит к запуску аутоиммунной реакции. Итогом может стать прогрессирующая демиелинизирующая невропатия.

Индивидуальная чувствительность к монооксиду углерода

Индивидуальные различия в чувствительности индивидуумов к окиси углерода довольно велики. Эта чувствительность зависит от многих факторов: от длительности экспозиции, степени физической нагрузки в момент действия яда, от температуры внешней среды и от состояния организма. При физической нагрузке признаки отравления появляются после пребывания в атмосфере, содержащей 0,01 объемных процентов CO. Установлено, что при экспозициях, наблюдающихся в профессиональной среде, вся поглощенная в течение работы окись углерода элиминируется через 8-10 часов.

Женщины более устойчивы к действию CO, чем мужчины. В то же время, особенно чувствительны беременные женщины и подростки.

Тяжело переносят отравление алкоголики, курящие, лица, страдающие бронхитом и бронхиальной астмой, пневмокониозом, анемиями, авитаминозами, истощенные люди.

Дети более чувствительны к угарному газу, чем взрослые, и отравление у них развивается быстрее и протекает тяжелее. Предполагается, что это связано с более высоким уровнем кислородного обмена у детей. У новорожденных имеет значение более высокая частота дыхания, способствующая быстрой абсорбции CO. Первые симптомы отравления у детей могут появиться при меньшем (в среднем, на 10 %) уровне карбоксигемоглобина, чем у взрослых. В то же время, дети более устойчивы к токсическому действию яда, чем взрослые. У детей значительно реже обнаруживаются отсроченные осложнения отравления. Дети – носители врожденных гемоглобинопатий с высоким уровнем фетального гемоглобина (дрепаноцитоз, некоторые талассемии) с изначально измененным транс-

портом кислорода, характеризуются наиболее ранними проявлениями интоксикации.

Монооксид углерода и беременность

Оксид углерода пассивно диффундирует через плаценту и фиксируется на фетальном гемоглобине, сродство к которому выше, чем к гемоглобину матери. Существуют различия между кинетикой карбоксигемоглобина матери и плода. При острой интоксикации уровень материнского карбоксигемоглобина сначала быстро увеличивается, затем скорость его образования уменьшается, достигая плато. У плода уровень карбоксигемоглобина повышается сначала медленно, затем быстро увеличивается, достигая уровня материнского, и продолжает увеличиваться еще в течение 24 часов и достигает плато только через 36-48 часов. Уровень карбоксигемоглобина выше у плода, чем у матери на 10-15 %, достигая 40-60 %. Большое значение имеет и вызываемое HbCO смещение влево кривой диссоциации оксигемоглобина. Элиминация CO из крови плода более длительная, чем из крови матери. Фетальный карбоксигемоглобин диссоциирует значительно медленнее, чем материнский. Требуется в 4-5 раз больше времени нормобарической оксигенации для восстановления гемоглобина плода. Поэтому считается, что при отравлении окисью углерода плод страдает от более выраженной и продолжительной гипоксии тканей, чем организм матери.

Клиника острого отравления

Клинические проявления интоксикации зависят от дозы (концентрации) и продолжительности воздействия CO (табл. 1 и 2). Имеет значение и скорость нарастания концентрации CO во вдыхаемом воздухе

(градиент концентрации). Высокий градиент концентрации СО в воздухе ускоряет развитие клинических проявлений отравления.

Таблица 1

**Токсические концентрации и симптомы при отравлении людей СО
(Н.В. Лазарев, 1977)**

Концентрация, мг/л	Длительность воздействия	Содержание НЬСО, %	Симптомы отравления
0,006	25 мин	-	Снижение цветовой и световой чувствительности глаз
0,031	3 ч	-	Снижение точности зрительного восприятия пространства и ночного зрения
> 0,05-0,06	2 ч	-	Снижение слуха. Изменения ЭЭГ
	5 ч	-	Ухудшение выполнения психологических тестов
0,08-0,11	3,5-5 ч	7-10	Снижение скорости зрительного восприятия, ухудшение выполнения психологических и психомоторных тестов, координации мелких точных движений и аналитического мышления
0,22	2-3 ч	-	Легкая боль в области лба
0,23	6 ч	16-20	Боль в области лба, ощущение давления на лоб, быстро исчезающие на свежем воздухе; расширение кожных кровеносных сосудов; снижение физической работоспособности
0,23-0,34	5-6 ч	23-30	Головная боль. Ощущение пульсации в висках. Головокружение
0,34	4 ч	22-24	То же
	5 ч	26-27	То же
0,44-0,46	1 ч	15-19	Боли в области лба и затылка
	2 ч	21-28	То же
	2,5-3 ч	-	То же
0,46-0,69	4-5 ч	36-40	Сильная головная боль, слабость, головокружение, туман перед глазами, тошнота и рвота, коллапс

Отравление монооксидом углерода (угарным газом)

Концентрация, мг/л	Длительность воздействия	Содержание НЬСО, %	Симптомы отравления
0,8-1,0	20 – 30 мин	-	Головная боль, общая мышечная слабость, тошнота; потери трудоспособности не было
0,88	45 мин	-	Головная боль, головокружение, тошнота
	2 ч	-	Потеря сознания; коллапс
0,8-1,15	3-4 ч	47-53	Сильная головная боль, слабость, головокружение, туман перед глазами, тошнота, рвота, учащение пульса, коллапс
1,35	33 мин – 1,5 ч	-	Сердцебиение. Легкое пошатывание, одышка при легкой мышечной работе, расстройства зрения и слуха
	2 ч	-	Пульсирующая головная боль, спутанность в мыслях
1,26-1,72	1,5-3 ч	55-60	Учащение дыхания и пульса; кома, судороги; дыхание Чейна-Стокса
1,76	20 мин	-	Головная боль, головокружение, тошнота
	2 ч	-	Потеря сознания, коллапс
1,8-2,3	1-1,5 ч	61 – 64	То же. Ослабление дыхания и сердечной деятельности. Может наступить смерть
2,3-3,4	30 – 45 мин	64-68	То же
3,52	5 – 10 мин	-	Головная боль, головокружение
	30 мин	-	Рвота, потеря сознания
3,4-5,7	20 – 30 мин	68-73	Слабый пульс, замедление и остановка дыхания. Смерть
5,7-11,5	2 – 5 мин	73-76	То же
7,04	1 – 2 мин	-	Головная боль, головокружение
	10 – 15 мин	-	Потеря сознания, рвота
14,08	1 – 3 мин	-	Потеря сознания, рвота, смерть

Таблица 2

Концентрация СО в атмосфере и клинические проявления

СО в атмосфере (ppm, см ³ /м ³)	Длительность экспозиции	НЬСО (%)	Симптомы
Менее 70 (0,007 %)	неопределенно	1-10	-
70-120 (0,007-0,012 %)	Много часов	10-20	Никаких или головная боль у здоровых людей, возможна ишемия миокарда при нагрузке у больных с коронарной недостаточностью
200-300 (0,02-0,03 %)	4-6 ч	15-30	Головная боль, тошнота, нарушение координации движений, головокружение
500 (0,05 %)	3 ч	30-40	Интенсивная головная боль, спутанность сознания, кратковременная потеря сознания (липотимия), одышка при нагрузке, рвота
1000 (0,1 %)	2 ч	40-60	Потеря сознания, возможны судороги
1000-2000 (9,1-0,2 %)	1-2 ч	60-70	Кома, остановка дыхания, возможна смерть
5000 (0,3 %)	Менее 20 мин	70-80	Смерть
12800 (1,28%)	Менее 3 мин	> 80	Потеря сознания после 2-3 дыхательных движений. Смерть менее чем через 3 мин

Психоневрологические расстройства. Головная боль в височной и лобной областях, часто опоясывающая (симптом «обруча»), головокружение, тошнота, рвота, шум в ушах, мерцание в глазах. Опыянение, резкое возбуждение или оглушенность, потеря рассудка, оценки ситуации, маниакальное беспокойство, делириозный синдром, зрительно-слуховые галлюцинации, агрессивные эмоции, неадекватная обнаженность влечений. Шаткость походки, нарушение координации движений, покраснение и жжение кожи лица, дрожь, чувство слабости и страха, жажда. Снижается ощущение боли. В дальнейшем, при сохранении сознания, оцепенелость, слабость и безучастность (или даже ощущение приятной истома). Затем нарастают сонливость и оцепенение или же спутанность сознания, опыянение. Может повышаться температура тела до 38-40 °С. В типичных случаях пострадавший теряет сознание. В редких случаях при тяжелых отравлениях сознание сохраняется до самой смерти.

В зависимости от скорости нарастания концентрации окиси углерода во вдыхаемом воздухе возможно быстрое (апоплектическое) или постепенное развитие комы. Коматозное состояние протекает с повышением мышечного тонуса, повышением и расширением зон сухожильных рефлексов, появлением симптомов Бабинского и Оппенгейма или с гипотонией мышц с костно-сухожильной арефлексией. Нередко гипертония мышц конечностей сочетается с гипотонией мышц шеи. Мышечная гипотония составляет признак тяжести. Возможно появление преходящей очаговой неврологической симптоматики. Зрачки суживаются или расширяются, часто миоз чередуется с мидриазом, преходящая анизокория, может быть нормальный размер зрачков с живой реакцией на свет. Иногда наблюдаются тонические судороги, спонтанные миофибрилляции, эпилептиформные судороги, хореические гиперкинезы. Центральная гипертермия, как признак токсического отека мозга. Гипергидроз. Токсическая энцефалопатия, при ишемическом повреждении ЦНС вы-

являются признаки инфаркта мозга. Выявляются отек зрительного нерва и кровоизлияния в сетчатку глаза.

Выход из коматозного состояния, как правило, в течение нескольких часов, реже более суток. На выходе возможны проявления острого интоксикационного психоза. Обнаруживаются признаки астеновегетативного синдрома, корсаковского амнестического синдрома. Выявляются стойкие поражения периферических нервов по типу моно-, полиневропатии, и полирадикулоневрита: шейно-плечевого плексита с поражением лучевого, локтевого или срединного нерва, неврита бедренного седалищного или бедренного нервов, либо полиневрита с вовлечением слухового и зрительного нервов.

Последствиями отравления могут быть ослабление памяти, особенно часто отсутствуют воспоминания об обстоятельствах отравления, продолжительные головные боли и головокружения, повторяющиеся обмороки, поздние психозы, явления экстрапирамидной недостаточности, паркинсонизма. В молодом возрасте - хореоидные гиперкинезы, в пожилом - депрессия, деменция, амнезия и прогрессирующая кахексия. Отравление может усиливать латентно протекающие психические заболевания.

Нарушение дыхания. Синдром раздражения дыхательных путей, особенно у пострадавших на пожаре, затруднения дыхания, першение в горле, чувство нехватки воздуха, осиплость голоса, кашель с мокротой, содержащей копоть, гиперсаливация, бронхорея, инспираторная одышка, в легких выслушиваются разнокалиберные хрипы. В коматозном состоянии центральные формы нарушения дыхания. Токсический отек легких (у 20-30 % больных в бессознательном состоянии). При вдыхании продуктов горения возможны ожоги трахеобронхиального дерева. Вторичные пневмонии.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Гипертонический синдром с выраженной тахикардией. Возможны внезапная смерть, первичный токсикогенный коллапс, экзотоксический шок. На ЭКГ: на-

рушения ритма и проводимости, признаки гипоксии миокарда и нарушения коронарного кровообращения (инфарктоподобные), указанные изменения обычно исчезают по мере улучшения состояния больных. Инфаркт миокарда может развиваться после острого отравления, перенесенного даже без видимых последствий. Явления кардиодилатации (вторичная дилатационная кардиомиопатия), сердечной астмы, миокардита (могут сохраняться в течение месяцев).

Трофические расстройства кожи и подлежащих тканей. Нарушение функции почек.

В первые минуты, реже часы отравления кожные покровы и видимые слизистые бывают алыми, позднее становятся бледными и цианотичными.

При пожарах нередко обнаруживаются термические ожоги кожи различной степени тяжести. Даже при легком отравлении окисью углерода снижается болевая чувствительность, поэтому пострадавший не замечает полученных ожогов.

Характерна выраженная мышечная слабость, особенно в группах мышц, испытывающих наибольшую нагрузку (нижние конечности).

Трофические расстройства при отравлении СО развиваются очень быстро, в течение 2-3-4 часов, что обусловлено суммированием в патогенезе различных видов гипоксии.

Характерны буллезные дерматиты с гиперемией участков кожи и отеком подкожных тканей, синдром позиционного сдавления - миоренальный синдром, с развитием нефропатии 1-2 стадий или острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурийным нефрозом. Возможны ишемические невриты, некротический дерматомиозит (пролежни).

Типичными локализациями компрессионных повреждений являются места соприкосновения с твердой поверхностью, например: у водителей, сидящих в машине - это задняя группа мышц шеи на уровне подголовника сиденья. Нередко признаки позиционной компрессии выявля-

ются лишь по прошествии времени, после проведения инфузионной терапии, что связано с развитием отека поврежденных тканей.

Проявления буллезного дерматита (при необычных локализациях) приходится иногда дифференцировать с термическими ожогами.

При острой сосудистой недостаточности, шоке возможно развитие преренальной острой почечной недостаточности.

Ближайшие осложнения. Нередко наблюдаются длительные и стойкие поражения периферических нервов по типу шейно-плечевого плексита с поражением лучевого, локтевого или срединного нерва, полиневритов с вовлечением в процесс слухового, зрительного, седалищного или бедренного нервов. Возможно развитие астеновегетативного синдрома, энцефалопатии, корсаковского амнестического синдрома, обострение или развитие психических заболеваний.

Отсроченные психоневрологические нарушения. У больных, перенесших тяжелое острое отравление СО, после светлого промежутка в 2-40 сут могут возникнуть поздние нарушения, проявляющиеся амнезией, деменцией, психозом, апатией, мутизмом, апраксией, агнозией, паркинсонизмом, хореей, параличами, корковой слепотой, полинейропатией, нарушением тазовых функций. Эти осложнения чаще развиваются у больных старше 30 лет. Сообщается, что в течение одного года у 75-80 % пациентов состояние значительно улучшается или они полностью выздоравливают.

Отравление у детей

Клинические признаки: тошнота, и/или рвота, диарея; головная боль, головокружение, атаксия, нарушения зрения, судороги, нарушения сознания, гиподинамия, гипертонические кризы с повышением температуры тела; раздражительность, возбуждение, нарушения памяти,

нарушения речи, спутанность сознания. Реже: липотимии, обмороки, сердцебиение или боли в груди.

У грудных детей или новорожденных первые признаки обманчивы: отсутствие аппетита, отказ от груди, раздражительность, необъяснимый плач, сонливость, нередко заменяющая тошноту, головные боли, нарушения сознания.

В тяжелых случаях: состояние шока в результате вторичной дегидратации вследствие рвоты и диареи, или сердечной недостаточности вследствие гипоксии, а чаще за счет обоих явлений.

Дыхательная недостаточность с цианозом или без него, гипоксия вследствие центральных нарушений дыхания и слабости дыхательных мышц.

Глубокая кома с гипотермией.

На ЭКГ чаще, чем у взрослых, обнаруживаются нарушения проводимости и реполяризации (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T). Выздоровление, как правило, полное. Возможны транзиторные функциональные нарушения - астения, головные боли, нарушения пищеварения, снижение слуха, головокружение, расстройство памяти, уменьшающиеся через несколько недель или исчезающие через год после отравления.

Смертельный исход возможен в результате аноксической остановки сердца. Могут развиваться тяжелые осложнения: некардиогенный и кардиогенный отек легких, отек мозга с вторичной (аноксической) внутричерепной гипертензией, рабдомиолиз без или с острой почечной недостаточностью.

Неврологические ранние (нарушения сознания, в том числе транзиторные) или поздние (нарушения личности, когнитивные расстройства, нарушения памяти, корковая слепота, судороги, нарушение равновесия, периферические нейропатии, дискинезии) осложнения.

Прогноз

Прогностически неблагоприятными факторами при отравлении являются: длительное воздействие СО, коматозное состояние длящееся более 48 часов, экзотоксический шок, отек легких, гипертермия центрального генеза, возраст старше 50 лет.

Отравление у беременных

Отравление у беременных женщин представляет особую проблему. Не обнаруживается параллелизма между клиническим состоянием матери и плода, поэтому плод должен быть подвергнут тщательному обследованию. Острое отравление, благополучно завершившееся у матери, может привести к внутриутробной гибели плода (30-40 %), в том числе отсроченной, вследствие пост-аноксической энцефалопатии. В начальные сроки беременности гипоксия плода может привести к выкидышу или возникновению пороков развития. В поздние сроки возможны преждевременные роды или рождение живого ребенка с выраженной энцефалопатией. Эти изменения зафиксированы при уровне карбоксигемоглобина у плода свыше 15 %.

Содержание карбоксигемоглобина в крови матери не отражает риск гибели плода. Большое значение имеет быстрое падение содержания кислорода в крови плода, развивающееся за считанные минуты.

По данным многочисленных исследований, при сохраненном сознании и отсутствии психических нарушений у матери, исход беременности обычно благоприятен.

Классификация острого отравления

Легкое отравление - состояние ближе к удовлетворительному, жалобы на головную боль, тошноту или рвоту. Сознание сохранено (на месте происшествия не наблюдалось потери сознания), преобладают общемозговые расстройства, незначительно учащены пульс и дыхание. Содержание карбоксигемоглобина в крови около 20 %.

Среднетяжелое - состояние средней тяжести, кратковременная потеря сознания, общемозговые и психические расстройства, появляются стволово-мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные симптомы. Возможны трофические расстройства. Содержание карбоксигемоглобина около 50 %.

Тяжелое - коматозное состояние, эпилептиформные судороги, выраженные расстройства дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Часты трофические расстройства, нарушения функции почек. Содержание карбоксигемоглобина около 60-70 %. Возможен летальный исход.

При содержании карбоксигемоглобина больше 70 % - быстрая смерть.

Следует учитывать, что уровень карбоксигемоглобина в крови, исследованный в стационаре после проведения оксигенации, может не соотноситься с тяжестью отравления.

Клинические примеры

Клиническая ситуация 1

Р., 29 лет доставлен машиной скорой помощи в сопровождении жены, со слов которой выяснено, что был обнаружен в бессознательном состоянии в гараже, лежащим около машины (микроавтобус) с работающим двигателем, через 15-20 мин после ухода из дома. Во время транс-

портировки в отделение на фоне ингаляции кислорода через маску открыл глаза, попытался говорить.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание спутанное, на вопросы отвечает односложно, неадекватен, о случившемся представления не имеет. Самостоятельно не передвигается. Кожные покровы бледные, озноб. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Кашель с небольшим количеством светлой мокроты. Дыхание свободное, везикулярное, единичные рассеянные сухие хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 120/90 мм рт.ст. ЧСС 100 в мин.

По лабораторным данным в крови: карбоксигемоглобин 23 %, сахар 4,6 ммоль/л, алкоголь отрицательно.

Проведено лечение: 20 % р-р глюкозы - 200,0; инсулин 6 ЕД, 5 % р-р аскорбиновой кислоты - 10,0; 0,9 % р-р натрия хлорида - 200,0 с 3 % р-ром тиамин бромид - 10,0 в/в капельно, р-р пираретама - 10,0 в/в струйно.

После проведенной терапии пришел в себя и сообщил, что как обычно в гараже, включил двигатель, чтобы разогреть его, и занялся погрузкой коробок в машину. Внезапно ощутил необыкновенную легкость и блаженство, дальнейшее не помнит.

Отравлению выхлопными газами, казалось бы, в обычных условиях, могло способствовать изменения качества топлива, атмосферного давления или направления ветра, повлиявшие на вентиляцию помещения.

Клинические ситуации 2, 3

В., 23 лет и И., 23 лет доставлены машиной скорой помощи в бессознательном состоянии, обнаружены соседями в гараже, сидящими в машине с заглохшим двигателем.

При осмотре В.: состояние тяжелое, сознание отсутствует, реакция на болевые раздражители снижена. Кожные покровы бледно-розовые. Зрачки D>S, реакции на свет снижены. Сухожильные рефлексy снижены. Дыхание шумное, клокочущее, изо рта, носа кровянистые слизистые выделения. Над трахеей и крупными бронхами обилие влажных хрипов,

слева дыхание везикулярное, справа - везикулярное ослабленное. ЧДД 28 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 130/70 мм рт.ст. Содержание карбоксигемоглобина 55 %.

При осмотре И.: состояние тяжелое, сознание отсутствует, реакция на болевые раздражители в виде отклонения головы и напряжения сгибателей рук слева. Кожные покровы бледно-розовые. Зрачки D>S, реакции на свет снижены. Дыхание шумное, клокочущее, крупнопузырчатые влажные хрипы над крупными бронхами и трахеей. ЧДД 22 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 140/80 мм рт.ст. Карбоксигемоглобин 48 %.

Проведена терапия, включающая аспирацию секрета из дыхательных путей, ингаляцию кислорода, введение растворов глюкозы, витаминов группы В и С, ноотропила, глюкокортикостероидов, атропина, дыхательных analeптиков, антибиотиков и др.

И. вышел из коматозного состояния через четыре, а В.- через 12 часов. Оба абсолютно точно описали события, предшествовавшие несчастному случаю (поздно возвратились из поездки и уснули в машине), сообщили полные сведения о своей жизни и занятиях. При объективном исследовании у обоих сохранялась анизокория. У В. выявлялись признаки правостороннего гемипареза, а у И. - правостороннего монопареза. На задней поверхности шеи у обоих проявились участки гиперемии и уплотнения мышц.

И. выписан через 5 суток для дальнейшего лечения у невропатолога (сохранялись ограничения движений правой руки и отчетливая анизокория). В. умер через 11 суток при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности.

В приведенных ситуациях обращает на себя внимание однотипное очаговое поражение одних и тех же структур головного мозга, отличающееся по степени тяжести, у молодых людей одного возраста, отравившихся в одинаковых условиях.

Клиническая ситуация 4

Больной К., 38 лет, доставлен в токсикологическое отделение. Слов врача скорой помощи выяснено, что был обнаружен соседями, лежащим на полу недалеко от печи. Во время транспортировки начал приходить в себя.

При осмотре: От больного ощущается сильный запах дыма. Состояние средней тяжести. Сознание спутанное. На обращенную речь отвечает односложно, невнятно. Кожные покровы слегка розоватой окраски, холодные на ощупь. Руки прижаты к туловищу, ригидности затылочных мышц нет. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Дыхание шумное, клокочущее, изо рта, носа пенистые выделения с примесью сажи. Над крупными бронхами и трахеей обилие влажных хрипов. ЧДД 30 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 110 в мин. АД 170/110 мм рт.ст. В области наружной поверхности правого бедра, правого предплечья и правой щеки и виска участки гиперемии кожи и уплотнения мышц. Карбоксигемоглобин в крови 53 %.

В данной ситуации необычным представляется быстрое развитие позиционного сдавления без нарушения функции почек, при отравлении средней степени тяжести.

Клиническая ситуация 5

Б., 37 лет, в воскресенье утром доставлен из гаража, где был обнаружен в бессознательном состоянии в машине, рядом находилась наполовину пустая бутылка водки, объемом 0,7 л. Прибывшая вскоре жена сообщила, что после ссоры Б. ушел из дома в пятницу вечером.

При осмотре: Состояние тяжелое, сознание отсутствует. Реакция на болевые раздражители в виде слабого отклонения головы. Кожные покровы бледные, с чуть розоватым оттенком. Зрачки обычных размеров, равные, реакция на свет снижена. Корнеальные рефлексы сохранены. Сухожильные рефлексы симметрично снижены. Умеренная ригидность

затылочных мышц. Конъюнктивы гиперемированы. Из рта белые пенистые выделения. Дыхание шумное, клочущее. Над крупными бронхами и трахеей обилие влажных крупнопузырчатых хрипов. Тоны сердца ритмичные, глухие. ЧСС 130 в мин. АД 80/40 мм рт.ст. Живот мягкий, печень не увеличена. Мочеиспускание непроизвольное. После проведения инфузионной терапии в области задних поверхностей шеи и средней трети бедер проявились характерные признаки позиционного сдавления мягких тканей. В крови: сахар 5,3 ммоль/л, алкоголь не обнаружен, карбоксигемоглобин 19,5 %.

Пациент вышел из коматозного состояния через сутки, с явлениями центральной гипертермии. Продуктивному контакту трудно доступен, речь односложная, невнятная. Узнал мать, жену. Ел с большим аппетитом. За время пребывания в стационаре резко похудел. Умер на одиннадцатые сутки с момента поступления.

Вероятнее всего, причиной летального исхода стала аноксическая энцефалопатия, вследствие длительного пребывания в атмосфере выхлопных газов, что подтверждается низким уровнем карбоксигемоглобина и отрицательным результатом исследования алкоголя в крови.

Клиническая ситуация 6

Д., 23 лет, доставлен из частного дома, где проживал с женой, снимая комнату у хозяйки. Был обнаружен соседями в бессознательном состоянии, лежащим в постели, рядом с трупом жены.

При осмотре: Состояние крайне тяжелое. Сознание отсутствует. Реакция на болевые раздражители отсутствует. Кожные покровы яркорозовые, обычной влажности, лицо гиперемировано. Зрачки обычных размеров, реакции на свет сохранены, преходящая анизокория. Конъюнктивы гиперемированы. Тонус мышц сгибателей повышен, ригидности затылочных мышц нет. Из рта белые пенистые выделения. Дыхание периодическое, клочущее. Тоны сердца ритмичные, глухие. ЧСС 130 в мин. АД 170/100 мм рт.ст. Живот мягкий, печень, селезенка не пальпи-

руются. Катетером выведено около 800,0 мочи. В области правой лопатки участок гиперемии кожи и уплотнения мышц.

После выхода из коматозного состояния сообщил, что вернулись домой с женой после занятий около 16 часов, о дальнейшем ничего не помнит. В последующем чувствовал себя неплохо, общался с соседями по палате, играл в карты, радовался приходу однокурсников. После сообщения о смерти жены заплакал, но вскоре успокоился и к этому вопросу не возвращался.

После выписки получил по месту учебы академический отпуск на год. Смог ли продолжить обучение неизвестно. Через несколько лет в отделение с отравлением поступила хозяйка дома, которая рассказала, что уходя, закрыла заслонку печи, и не может до сих пор себе этого простить...

Клиническая ситуация 7

О., 19 лет, доставлен машиной СМП без сопровождающих. Был обнаружен матерью в гараже, в машине с работающим двигателем, без сознания, без признаков дыхания. Рядом найдена предсмертная записка. Мать проводила искусственное дыхание изо рта в рот. Вынесен на свежий воздух, транспортирован в ближайшее лечебное учреждение, где был введен кордиамин, после чего начало восстанавливаться сознание.

При поступлении: Состояние тяжелое. Сидит с бессмысленным взором. На вопросы не отвечает, временами размахивает руками, кричит. Кожа бледная. Лицо слегка гиперемировано. Зрачки обычных размеров, S>D, реакции на свет снижены. Сухожильные рефлексы D > S. Патологические стопные рефлексы не выявляются. Менингеальных знаков нет. Дыхание свободное, в легких везикулярное, над всей поверхностью легких выслушиваются единичные свистящие хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. АД 140/90 мм рт.ст. ЧСС 100 в мин. Живот мягкий, реакции на пальпацию нет. Печень у края реберной дуги. Мочеиспускания на момент осмотра нет.

В крови: сахар 5,1 ммоль/л, карбоксигемоглобин 15,4 %; алкоголь 1,8 г/л.

Активно сопротивляется лечебным мероприятиям, мышцы напряжены, фиксирован, введен сибазон. Через 15 минут после введения 20,0 цитофлавина в 5 % р-ре глюкозы, пришел в себя, заговорил, встал, сходил в туалет. Переведен в общую палату.

В течение следующих суток в сознании, дезориентирован в месте и времени, не помнит обстоятельств происшедшего, паспортные данные жалуется на «провалы» в памяти на текущие события. Объективно: Зрачки равные, прямая и содружественная реакции на свет живые. Носогубные складки симметричные. Язык перпендикулярно. Сухожильные рефлексy с рук и с ног симметричные. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга пошатывается. Пальценосовую пробу выполняет уверенно. Продолжено введение цитофлавина по 10,0 в 5 % р-ре глюкозы.

В течение следующих двух суток состояние с положительной динамикой. В сознании. На вопросы отвечает адекватно, несколько вял, апатичен. Походка устойчивая. Продолжено введение цитофлавина по 10,0 в р-ре глюкозы.

На четвертые сутки, по распоряжению заведующего отделением, лечение прекращено, выписан домой.

По сообщению отца, накануне вечер провел спокойно, адекватно, ночью спал. Утром стал неадекватен, агрессивен. Вызвана психоневрологическая бригада СМП. Госпитализирован в психоневрологическую больницу, где находился на лечении около месяца.

В приведенном наблюдении тяжелого отравления выхлопными газами на фоне алкогольного опьянения, отмечается отчетливый положительный эффект проводимой терапии в первые сутки после отравления, с последующим развитием отсроченного (на пятые-шестые сутки) осложнения по типу психоза.

Клинические ситуации 8, 9, 10

В отделение доставлены Л., 39 лет, А., 42 лет и Б., 42 лет. Все трое обнаружены в бессознательном состоянии в салоне микроавтобуса, стоявшего в крытом сарае. На догоспитальном этапе проводилась ингаляция кислорода.

При осмотре: Угнетение сознания от глубокого сопора, до поверхностной и глубокой комы. Кожа и слизистые обычной окраски. Зрачки равные, реакция на свет вялая, носогубные складки симметричные. Ригидность мышц затылка. Сухожильные рефлексы с рук равные, с ног равные. Патологические рефлексы не вызываются. Конъюнктивы гиперемированные. На коже спины, ягодиц, бедер участки гиперемии и эпидермолиза, буллы, наполненные серозным содержимым, значительные участки уплотнения подлежащих тканей.

В крови определены нормальные уровни гликемии, умеренная гиперкреатининемия, шестикратное увеличение активности КФК, тенденция к гиперкалиемии. Алкоголь не обнаружен. Уровень карбоксигемоглобина 46,6 %, 42 % и 46 %, соответственно.

В составе комплексной терапии применен цитофлавин по 10,0 в 5 % р-ре глюкозы 2 раза в сутки.

На следующие сутки все трое пострадавших в сознании, выявлялась оглушенность, на вопросы отвечали адекватно. Пояснили, что были в бане, затем сели в машину, водитель завел мотор, дальнейшее не помнят.

За время пребывания в стационаре достигнуто удовлетворительное состояние, ясное сознание, восстановление функции почек.

Пациенты выписаны из отделения через 12 суток.

Представленное наблюдение группового тяжелого отравления выхлопными газами, осложненного позиционной компрессией мягких тканей с нарушением функции почек, вплоть до ОПН, характеризуется сравнительно мягкими проявлениями гипоксической энцефалопатии, наблюдавшейся после выхода из коматозного состояния. Хотя отравление тяжелой степени, с подобным ослож-

нением, часто сопровождается значительными психоневрологическими нарушениями.

Клиническая ситуация 11

Р., 28 лет, доставлен в отделение в полубессознательном состоянии. Со слов сопровождающих выяснено, что был обнаружен в бессознательном состоянии, в машине с заглушим двигателем, стоявшем недалеко от берега Байкала. В салоне машины так же обнаружены трупы двух молодых мужчин с ярко-розовым цветом кожи. Во время транспортировки в случайной машине Р. начал подавать признаки жизни.

При осмотре: Состояние тяжелое. Сознание спутанное. На обращенную речь реагирует стоном, пытается говорить. Речь невнятная, односложная. Зрачки обычных размеров $D \geq S$, реакции на свет сохранены. Кожа бледная, обычной влажности. На правом виске и щеке буллы, наполненные серозным содержимым. В области крестца и ягодич, на задней поверхности бедер выявлены участки гиперемии кожи и мацерации эпидермиса, уплотнения подлежащих тканей. Моча темно коричневого цвета.

В крови карбоксигемоглобин 15,2 %, сахар 5,2 ммоль/л, алкоголь отрицательно.

После проведенной стандартной терапии, в том числе включавшей инфузии цитофлавина (20,0 в сутки), пришел в себя. Пояснил, что с друзьями поехали на охоту, решили ночевать в машине. Имевшееся у него ружье не вошло в салон, поэтому дуло выставил в приоткрытое окно, что спасло жизнь.

Выписан из отделения через 9 суток, без признаков энцефалопатии и нарушения функции почек. Рекомендовано продолжение лечения по поводу остаточных кожных и мышечных изменений.

Данное наблюдение, наряду с особенностями, характерными для предыдущих наблюдений (минимальные проявления энцефалопатии со значительными явлениями синдрома позиционной компрессии), демонстрирует еще одну осо-

бенность подобных отравлений. Даже в небольшом пространстве, концентрация СО, в силу разных обстоятельств, оказывается неодинаковой и, следовательно, тяжесть поражения тоже. Кроме того, отравление в машине, находящейся на открытом воздухе, возможно в результате не только технических неисправностей, но и вследствие, внешних факторов, таких как скорость ветра и др.

Подострое отравление

Развивается при длительном пребывании в атмосфере, с повышенным содержанием СО. Например, при небольшой неисправности отопительного оборудования. Признаки отравления неспецифичны и являются причиной диагностических ошибок. Головная боль, астения, головокружение, нарушения памяти, мышечная слабость, мышечные боли, нарушения чувствительности, нарушения пищеварения. Возможно развитие депрессивных состояний, эпизодов нарушения сознания с психическими кризами.

Приводим клиническое наблюдение профессоров Chantal Bismuth и Sylvain Dally (1994) подострого отравления окисью углерода у молодой женщины. Это описание, ставшее на сегодняшний день классикой клинической токсикологии, дается почти в дословном изложении.

«Упрямая спазмофилия»

Когда Мадемуазель V. впервые обратилась за медицинской помощью, она еще не выражала горечи в отношении медицинского корпуса вообще, и, в особенности, в отношении своего лечащего врача. Лечащего врача - впрочем, это сказано довольно громко, так как она никогда в своей жизни не была больна и обращалась к врачу, самое большее, для получения несколько сертификатов и выполнения административных

формальностей, связанных с оформлением на работу. Последний раз это было приблизительно три недели тому назад.

В настоящее время она обратилась по поводу нарастающих мигреней. Они имели очень регулярный график, неожиданно появлялись вечером и часто продолжались часть ночи, нарушая сон, затем уменьшались и не проявлялись сколько-нибудь ощутимо днем. Мигрени сопровождались выраженной слабостью, заметно влияющей на ее активность, внезапным помрачением сознания, которое заставляло ее сесть, она чувствовала себя усталой и неспособной к малейшему движению. Лечащий врач был уверен в спазмофилии. Узнав, что Мадемуазель V. работает на телевидении, он не особенно обеспокоился этими вечерними мигренями, связанными, по его мнению, с ее профессиональной деятельностью. И это, вопреки возражениям Мадемуазель V., которая ему заметила, что мигрени появились недавно, в то время как она выполняет одну и ту же работу уже в течение несколько лет.

Лечение препаратами магния и витаминами, не повлекло никакого улучшения. Тем временем к ее расстройствам добавилась рвота, которая дважды возникла после ужина. Через несколько дней Мадемуазель V. вновь обратилась к своему врачу.

Врач подробно расспросил Мадемуазель V. о профессиональной и семейной жизни. Особо отметил ее недавний развод, который оставил чувство одиночества и растерянности. Эта ситуация совпала с возникшей угрозой увольнения, в связи с экономическими изменениями на предприятии. Все вместе сильно повлияло на ее настроение, которое итак было не на высоте. Врач разъяснил ей тогда, что слабость, мигрени, нарушения пищеварения, разумеется, являются следствием психосоматических расстройств. Он прописал новое лечение, включающее анксиолитик и снотворное средство. Правда, результат лечения был далек от желаемого. Страдания Мадемуазель V. несколько не уменьшились, и она решила поменять врача.

Ее новый врач, услышав жалобы, объединяющие мигрени, кратковременное затуманивание сознания и рвоту, незамедлительно объявил о необходимости специального обследования и вручил пациентке в качестве предписания номер телефона, сказав, что, прежде всего, нужно проверить одну гипотезу, как наиболее вероятную, и если она подтвердится, то можно быстро устранить причину ее недомогания.

Какое это обследование?

Мигрени и бессилие, конечно, могут быть следствием психологических проблем. Между тем, неожиданное появление этих расстройств, необычных для этой молодой женщины, не имевшей раньше каких-либо заболеваний, заслуживало того, чтобы было исключено органическое заболевание, прежде чем останавливаться на психосоматической патологии. Кроме того, ассоциация мигреней и рвоты должна была заставить искать именно неврологическое расстройство: менингеальный синдром или внутричерепную гипертензию.

В то же время, триада мигрени, рвоты и затуманивания сознания очень характерна для интоксикации окисью углерода. Поэтому, об этой патологии необходимо помнить, прежде всего. Тем более что незнание ее может иметь смертельные последствия для больного и его окружения, даже если в настоящее время, подобные отравления стали более редкими, чем в прошлом.

Почему врач дал пациентке номер телефона?

Это был номер телефона муниципальной санитарной лаборатории, о которой хорошо знал этот врач, работавший раньше в службе неотложной помощи и неоднократно сталкивавшийся с этой патологией.

Как можно отравиться окисью углерода?

Техники лаборатории посетили квартиру Мадемуазель V. и быстро установили, что ее газовая колонка имела дефектную горелку и выделяла, при каждом использовании, очень большое количество окиси углерода в атмосферу помещения. У мадемуазель V. была привычка принимать ванну вечером, по возвращении с работы, затем она повторно использо-

вала водонагреватель, чтобы вымыть посуду. Именно в этот момент у нее неожиданно появлялись все описанные расстройства, которые, уменьшались или исчезали, когда она находилась вне своей квартиры. Живя одна, она не могла обнаружить появление аналогичных расстройств у других жильцов, что часто является превосходным сигналом об опасности.

В настоящее время интоксикации окисью углерода, вызванные коммунальным газом, исчезли с началом применения природного газа, лишённого СО. Данные отравления происходят из-за неполного сгорания, вызванного плохим функционированием отопления: жаровни, печи, растапливаемые углем, камины (иногда с проникновением к соседям через растрескивавшиеся трубы каминов), но, главным образом, газовых колонок, которые эксплуатируются с нарушением правил (при отсутствии дымохода, отсутствии специального окна, или при его загромождении, особенно в зимний период). В настоящее время предусматривается установка специальных устройств, прерывающих подачу газа в горелку, если концентрация СО достигает определенного порога.

Первые симптомы отравления коварны. Астения, тошнота, рвота и мигрени редко отсутствуют, но о них почти не вспоминают. Между тем, некоторые интоксикации могут быть крайне обманчивыми, в особенности, когда они влекут психические расстройства. Поэтому, наряду с тяжелыми и легко диагностируемыми отравлениями, которые сопровождаются комой, острым отеком легких, энцефалопатией, надо упомянуть об интоксикациях СО, которые сопровождаются менее выраженными клиническими проявлениями и при подостром развитии могут легко остаться нераспознанными, особенно при отсутствии целенаправленного обследования.

Не удивительно, впрочем, узнать, что пациент, госпитализированный в состоянии комы, за несколько дней или недель, предшествовавших

несчастному случаю, консультировался со своим врачом по поводу расстройств, происхождение которых проясняется только a posteriori.

В этом наблюдении подострое отравление окисью углерода было подтверждено определением уровня карбоксигемоглобина и концентрации CO в крови.

Клиника хронического отравления

Длительное время возможность развития хронического отравления CO подвергалась сомнению. В настоящее время общепризнано, что такая форма патологии существует. Развивается при длительном действии малых (меньше 0,1 мг/л) концентраций CO, не снижающих содержания O₂ в крови. Описаны хронические отравления при непрерывном вдыхании воздуха, содержащего 0,01-0,05 мг/л CO.

Первые симптомы появляются обычно через 2-3 мес. после начала работы в контакте с CO. Работающие жалуются на шум в голове, головные боли, особенно во время работы и по утрам, головокружение, ощущение угара, повышенную утомляемость, ослабление памяти и внимания, апатию и раздражительность, шум в ушах, повышенную чувствительность к звуковым раздражителям, тошноту, похудание, отсутствие аппетита, бессонницу ночью и сонливость днем, бледность, сероватый цвет кожи, навязчивый страх, чувство сердечной тоски, одышку, сердцебиение, боли в области сердца, в груди и в боках, в подложечной области, в суставах, невралгические боли, потливость, учащенные позывы к мочеиспусканию, иногда на обмороки после работы. Выявляются стойкий ярко-красный дермографизм, дрожание конечностей, экстрапиримидные расстройства - нарушение координации, прыгающая походка, понижение или усиление сухожильных рефлексов, тремор, лабиринтные нарушения, нистагм, расстройства чувствительности, вялость или отсутствие реакций зрачков на свет. Расстройства речи и парезы. Психоло-

зы. Апоплектиформные и эпилептиформные судорожные припадки. Снижение остроты зрения, особенно в темноте, расстройства бинокулярного зрения и аккомодации, цветоощущения, сужение полей зрения, изменения глазного дна в виде сосудистой патологии сетчатки различной интенсивности. Ухудшение слуха и обоняния. Трофические расстройства кожи, акроцианоз, крапивница, атрофия мышц, преждевременное поседение и выпадение волос. Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживаются тахикардия, аритмия, экстрасистолия, склонность к артериальной гипотонии. Стенокардитические явления. Отсутствие аппетита, изжога, тошнота, рвота, понос, гастриты, колиты, возможно нарушение функции печени. Нарушение функции щитовидных желез (гипертиреоз), снижение функции надпочечников. Ослабление половой функции, аспермия, дизовариальные расстройства, спонтанное прерывание беременности. Нарушения иммунитета. В крови увеличение уровня HbCO до 3-13 %, количества гемоглобина и эритроцитов (до $6 \times 10^{12}/л$ и выше) на фоне ретикулоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

В поздних стадиях интоксикации, а иногда уже на ранних ее этапах, возможно развитие гипохромной анемии. Описаны единичные случаи пернициозной и гиперхромной анемии с перерождением в парамиелобластлейкемию.

При хроническом отравлении редко прослеживается взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов и концентрацией HbCO. Показано, что окись углерода способна фиксироваться в клетках ряда органов, в частности, печени, селезенки, мышц, головного мозга. Это сочетается с возрастанием в крови уровня негемоглобинового железа, трансферрина.

Хроническое отравление CO может развиваться и без аноксемии (снижения содержания O₂).

Клинический пример

К., 45 лет, тренер Детской юношеской спортивной школы Олимпийского резерва. Доставлена в 16.40, машиной СМП по направлению поликлиники.

Жалобы на общую слабость, головокружение, тошноту, головную боль.

Из анамнеза выяснено, что в течение 32 лет занимается пулевой стрельбой из пневматического пистолета, имеет значительные спортивные достижения, заслуженный мастер спорта РФ. Постоянно работает в атмосфере пороховых газов. Неоднократно в конце рабочего дня испытывала ощущения, подобные описанным в жалобах. По поводу чего консультирована в Центре профессиональной патологии. Накануне поступления проводила интенсивную тренировку в стрелковом тире, расположенном в закрытом помещении. После работы чувствовала недомогание, поэтому уговорила мужа поехать на дачу, где вечером топили печь дровами. Около 3 часов ночи появилась резкая головная боль «свинцовая тяжесть», тошнота, рвота. Трижды теряла сознание. Проветрили помещение и оставались на даче до середины дня. Сохранялась слабость, головная боль. По дороге домой несколько раз теряла сознание. Обратилась к участковому врачу, была направлена в токсикологическое отделение. У мужа в то же время были подобные явления, но значительно менее выраженные.

При поступлении: состояние средней тяжести. Сознание сохранено. Вялая, адинамичная, эмоциональная лабильность. Кожные покровы бледно-розовые. Лицо бледное, с цианотичным оттенком. Зрачки умеренно сужены, равные, реакции на свет вялые. Мышечный тонус обычный, симметричный, тремор кистей рук, ригидности затылочных мышц нет. Сухожильные рефлексy с рук и ног живые, равные, патологические рефлексy не вызываются. Дермографизм красный, стойкий. Дыхание

свободное, в легких везикулярное, с жестким оттенком. ЧДД 12 в мин. Тоны сердца ритмичные, равные. ЧСС 96 в мин. АД 100/60 мм рт.ст.

На ЭКГ: ЧСС 55-57 в мин., тип левый, позиция полугоризонтальная. P 0,1; PQ 0,18; QRS 0,1; QT 0,46 (норма 0,42); депрессия интервала ST в V₂-V₅, зубец T в V₂ (-), в V₃-V₅ (±). Признаки проксимальной блокады первой ветви левой ножки п. Гиса. Выраженные очаговые изменения переднеперегородочной, верхушечной, боковой областей левого желудочка.

На ЭКГ, сделанной через сутки: сохраняется брадикардия 57-60 в мин. Процессы реполяризации без существенной динамики.

На ЭКГ годичной давности (из архива) регистрировались слабо отрицательные зубцы T в V₂-V₃, ухудшение процессов реполяризации в V₄-V₆.

По лабораторным данным в крови: эритроциты $5,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 162 г/л, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы 1 %, палочкоядерные 1 %, сегментоядерные 51 %, лимфоциты 42 %, моноциты 5 %. Ретикулоциты 3%, СОЭ 5 мм/ч. Карбоксигемоглобин 15,2 %. Сахар 6,0 ммоль/л. Железо сыворотки крови 27,3 ммоль/л, железосвязывающая способность 78,8 мкмоль/л.

Проведено стандартное лечение.

Пациентка выписана через трое суток в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано диспансерное наблюдение терапевта и невропатолога.

Представляется, что данное клиническое наблюдение может быть интерпретировано, как острое отравление окисью углерода, произошедшее на фоне хронической интоксикации порохowymi газами, содержащими значительную долю СО. Признаками длительного воздействия окиси углерода и других газов можно было бы считать некоторые симптомы дисфункции вегетативной нервной системы и проявления, вероятно, вторичной полицистемии.

Диагностика

Анамнез, в том числе профессиональный.

Клиническая картина. Разнообразная симптоматика, проявляющаяся астенией, головокружением, головными болями, нарушениями памяти и ориентации, тошнотой и рвотой без абдоминальных болей и диареи, преходящими нарушениями сознания. Кома спокойная или ажитированная, судороги, признаки ишемии миокарда, отека легких и др. Эти симптомы не являются патогномичными. Подтверждением их связи с отравлением СО могут быть некоторые особенности развития заболевания.

В домашней обстановке - это обнаружение пострадавших в утренние часы или после выходного дня, а также различные признаки заболевания, зависящие от степени тяжести, проявляющиеся у всех членов семьи, включая домашних животных.

Кроме того, выявление неисправности или неправильной эксплуатации печей, водонагревательных, отопительных приборов, утечки газа и т.п.

Лабораторные методы исследования. Определение СО в крови газохроматографическим методом. Определение сатурации карбоксигемоглобина (SpCO) СО-оксиметром. Определение СО в выдыхаемом воздухе.

Определение карбоксигемоглобина в крови экспресс-тестами (развитие характерного окрашивания в пробе с гидроксидом натрия, сульфидом аммония, сульфидом меди, фенилгидразином, гексоцианоферратом (III) калия и др.), спектрофотометрическим методом при 420 и 432 нм, спектроскопическим (микроспектральным) анализом, методом фотоэлектроколориметрии.

При возможности, взятие крови для определения карбоксигемоглобина на месте происшествия (во флакон под слой вазелинового масла или в одноразовый шприц), так как при оказании помощи пострадавшие

му происходит частичная элиминация угарного газа и снижается содержание HbCO в крови.

Диагностически значимый уровень HbCO: у некурящих - более 5 %, у курящих - выше 10 %.

Для расчета начального уровня карбоксигемоглобина может быть использована номограмма С.С. Clark et al. (1981), учитывающая уровень карбоксигемоглобина на момент поступления, время, прошедшее с момента отравления (в часах), а также проведение или отсутствие нормobarической оксигенотерапии (рис. 2).

Определение содержания CO в воздухе помещения (бесполезно после проветривания) или определение CO в выдыхаемом воздухе.

При компьютерной томографии и магниторезонансной томографии уже в первые 12 часов с момента тяжелого отравления могут быть обнаружены симметричные зоны разрежения в области бледного шара, скорлупы и хвостатого ядра. Наличие этих изменений считается прогностически неблагоприятным. Поражение базальных ядер при отравлении CO лучше выявляется при МРТ. Наиболее часты повреждения белого вещества мозга и центральных серых ядер. Эти изменения обнаруживались и через 6 месяцев с момента отравления.

Всем больным с тяжелым отравлением, а также при жалобах на боли в области сердца (особенно при указании на наличие ишемической болезни сердца в анамнезе) показана регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим контролем.

Проведение тропонинового теста для подтверждения гипоксических повреждений миокарда. Контроль активности КФК – выявляет или подтверждает рабдомиолиз.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет подтвердить наличие острого токсического отека легких.

Номограмма для расчета начальной концентрации карбоксигемоглобина (C.J. Clark et al., 1981)

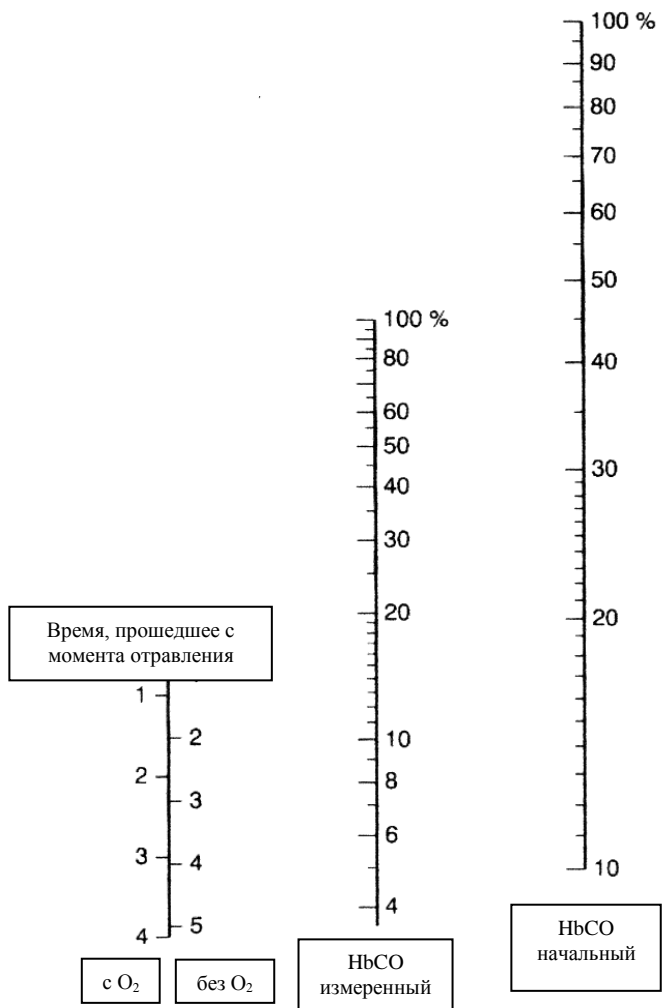


Рис.2

Нарушения ЭЭГ выявляются, в среднем, через 24 часа после отравления в виде угнетения альфа-ритма и появления медленных изолированных волн (тета, дельта) высокой амплитуды с заметным акцентом в лобно-височных областях с обеих сторон. По мере улучшения состояния исчезают медленные волны и восстанавливается альфа-ритм.

Дифференциальная диагностика

В некоторых случаях острое отравление окисью углерода необходимо дифференцировать с острым нарушением мозгового кровообращения и с черепно-мозговой травмой, с другими отравлениями и коматозными состояниями (кетоацидотическая кома, вирусные менингоэнцефалиты и др.).

Патоморфология

Прижизненные повреждения вещества мозга при интоксикации монооксидом углерода могут охватывать белое вещество, центральные серые ядра, таламус, субстанцию nigra, кору, гиппокамп, мозжечок. Изменения в этих структурах могут быть выявлены при сканировании у пострадавших.

При смертельных острых отравлениях на вскрытии обнаруживаются характерные изменения: ярко-красные трупные пятна, кровь жидкая, ярко-красного цвета, такого же цвета полнокровные внутренние органы и скелетные мышцы; отмечаются множественные мелкие кровоизлияния в паренхиму внутренних органов, в слизистую оболочку желудка, иногда – тонкой кишки. Головной мозг и мягкие мозговые оболочки резко полнокровные. Выявляются отёк мягких мозговых оболочек, очаговый или выраженный отёк головного мозга, мелкоочаговые кровоизлияния в головной мозг, дистрофические изменения и некроз невроцитов. В сердце

отмечаются очаговые периваскулярные кровоизлияния, межзачаточный отек, очаговая фрагментация, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл. В затянувшихся случаях в головном мозге обнаруживаются очаги размягчения, иногда симметричные, атрофия мозговых извилин, очаговый распад миелиновых оболочек; в сердце – множественные очаги некроза с реактивной инфильтрацией из лейкоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток; в паренхиматозных органах – дистрофические изменения. В мышцах признаки рабдомиолиза, в почках проявления миоглобинурийного (пигментного) нефроза.

Специфичным для интоксикации СО является обнаружение карбоксигемоглобина в крови трупа. Карбоксигемоглобин сохраняется в крови в течение месяца и обнаруживается даже у разложившихся трупов.

Лечение

Принципы лечения отравления угарным газом едины в мировой практике.

В первую очередь, это - прекращение воздействия СО. В порядке первой помощи необходимо вынести пострадавшего из отравленной атмосферы, растереть грудь, к ногам положить грелки, на грудь и спину - горчичники, дать горячий чай, кофе.

Следует помнить о том, что воздействие СО распространяется на пострадавшего и на спасателей, кроме того, угарный газ взрывоопасен.

Чрезвычайно важно обеспечить проходимость дыхательных путей и адекватное снабжение кислородом.

При остром, подостром и хроническом отравлении пациенты обязательно госпитализируются.

Антидотная терапия. Кислород является настоящим антидотом СО. Основным средством лечения острого отравления является **нормобарическая оксигенация** ($FiO_2 = 1. 100\% O_2$ - 12-15 л/мин) в течение 6 часов с

помощью кислородной маски, кислородной палатки или искусственной вентиляции легких. Кислородотерапию начинают на месте происшествия, проводят во время транспортировки и продолжают в стационаре.

У беременных дыхание 100 % кислородом проводится до полного исчезновения симптомов отравления и даже еще дольше.

В стационаре может быть предпринята **гипербарическая оксигенация** – сеанс в течение 90 мин при 2,5 АТА (при уровне карбоксигемоглобина равном или превышающем 30 %, при меньшем уровне в случае комы, ацидоза, центральных нарушений дыхания, судорог, мозжечковых нарушений, спутанности сознания, обморока, психических нарушений). Указывается, что проведение ГБО целесообразно всем больным с клинически выраженным отравлением СО, если с момента отравления прошло не более суток. Передвижные барокамеры позволяют проводить сеанс ГБО на догоспитальном этапе (переносные кислородные компрессионные одноместные камеры «Иртыш-МТ», «Иртыш МТ-2» для лечения кислородом под избыточным давлением до 120-200 *кПа* в полевых условиях, при транспортировании больного).

Считается, что гипербарическая оксигенация безопасна для беременных, в то же время, сообщается о токсичности кислорода для сетчатки плода. Указывается на необходимость проведения ГБО у беременных при меньших концентрациях НbСО, особенно при наличии признаков гипоксии плода (тахикардия).

Нейропротективная терапия. Показано применение растворов глюкозы (5 % - 400-800 мл), аскорбиновой кислоты (5 % р-ра – 10,0-20,0) тиамин бромид, пирацетам (возможность появления судорог), оксибутирата натрия, пиридоксина.

Купирование возбуждения и судорог (диазепам – 2,0-4,0 в 0,9 % р-ре натрия хлорида в/в). Лечение отека мозга (маннитол или другие осмодиуретики, дексаметазон, краниocereбральная гипотермия).

Синдромальная терапия: коррекция гемодинамических нарушений. Устранение нарушений ритма. Устранение метаболического ацидоза (4 % р-р натрия гидрокарбоната – 200 мл).

При ожогах трахеобронхиального дерева проводят санационную трахеобронхоскопию; при стенозе гортани – трахеостомию.

Лечение отека легких (введение мочевины, лазикса, преднизолона, магния сульфата).

Лечение пневмонии, инфекционных осложнений (антибиотикотерапия).

В ряде солидных исследований показано, что проблема фармакологической коррекции гипоксических состояний, каковым является и отравление окисью углерода, является одной из приоритетных. В эксперименте на лабораторных животных (крысы, мыши), подвергнутых воздействию токсических продуктов горения, показано эффективное защитное действие смеси янтарной и глутаминовой кислот в сочетании с витаминно-минеральным комплексом.

Нами проведено экспериментальное исследование эффективности цитофлавина для лечения отдаленных последствий отравлений метгемоглобинообразователями. В условиях субхронической интоксикации модельным метгемоглобинообразователем - анилином изучена эффективность препарата, его влияние на систему перекисного окисления липидов и аниоксидантной защиты. Оценку антигипоксической активности исследуемых препаратов проводили на модели дыхательной гипоксии у гидробионтов с использованием в качестве тест-объекта гидробионтов *Daphnia magna Straus*.

Из всех исследованных концентраций препарат цитофлавин демонстрировал максимально выраженную тенденцию по предупреждению развития дыхательной гипоксии у дафний в виде 2,5% раствора, причем, только в больших объемах проб, что свидетельствует об эффективности наблюдаемого антигипоксического эффекта препарата, которая зависит от скорости развития дыхательной гипоксии. В условиях субхронической

интоксикации анилином в дозе, равной $\frac{1}{2}$ ЛД₅₀, эффективное лечебно-профилактическое действие оказал цитофлавин, который противодействовал гипоксическому действию анилина при субхронической интоксикации. Отмечено потенцирующее действие препарата на уровень восстановленного глутатиона, активность дегидрогеназных и недегидрогеназных ферментов и на процессы ПОЛ. При этом цитофлавин способствовал интенсификации тканевого дыхания (по показателям дегидрогеназной активности). Оценка лечебно-профилактической эффективности композиции в условиях хронического введения анилина в дозе, равной $\frac{1}{5}$ ЛД₅₀, показала, что ежедневное применение нормализовало показатели, характеризующие гемотоксическое действие анилина, его гепато-, нефро- и кардиотоксические эффекты, уровень оксидативного стресса. Цитофлавин способствовал увеличению почечного клиренса анилина, свидетельствуя о выраженном позитивном влиянии препарата на ход метаболизма токсиканта.

Таким образом, в условиях длительного гипоксического воздействия цитофлавин проявил выраженное лечебно-профилактическое действие в отношении сформировавшегося синдрома комплекса. В основе позитивных эффектов лежит коррекция гипоксии и нарушений перекисного окисления липидов, мембранопротекторное действие и интенсификация тканевого дыхания.

Лекарственные средства, ориентированные на лечение токсических поражений включают средства метаболической терапии, эффективность которых обусловлена включением митохондриального субстрата (янтарная кислота, сукцинат) (А. Л. Коваленко, 2005). Созданные лекарственные формы цитофлавина, выделены Т. Г. Кожока (2007), в фармацевтическую группу, названную «субстратами энергетического обмена» или «субстратные антигипоксанты». Их действие носит неспецифический характер, уменьшая уровень активных метаболитов кислорода (Н. Л. На,

2010), повышая клиническую эффективность неотложной терапии при токсических отравлениях.

Цитофлавин, раствор для внутривенного введения

Суточные терапевтические дозы активных компонентов препарата цитофлавин для парентерального (внутривенного) применения установлены по результатам скрининговых и доклинических исследований (табл. 3).

Таблица 3

Суточные терапевтические дозы компонентов препарата для парентеральной лекарственной формы препарата

Компонент	Суточная терапевтическая доза, мг
Янтарная кислота	2000
Рибоксин	400
Никотинамид	200
рибофлавина МН	20

Предлагаемый способ введения препарата – внутривенно капельно, это связано с тем, что введение препарата необходимо для медленного введения больших доз активных компонентов препарата и поддержания их постоянной концентрации в крови на период введения препарата.

Цитофлавин – препарат, предназначенный для внутривенного введения. Одним из требований, предъявляемых к препаратам для внутривенного введения, является изогидричность – т.е. близость значения рН раствора к рН плазмы крови. Введение кислых и/или щелочных растворов в кровяное русло недопустимо, так как это может привести к образованию тромбов, повреждению стенок вен, выпадению в осадок лекарственных веществ и закупорке крупных мелких кровеносных сосудов.

Поэтому, ввиду низкого значения рН раствора янтарной кислоты ($pK_{a1}=4,5$, $pK_{a2}=2,6$) и ее недостаточно высокой растворимости в воде – основном растворителе, используемом для приготовления парентеральных препаратов, потребовалось получение физиологически более приемлемой формы – водорастворимой соли.

Соль янтарной кислоты должна быть химически стабильной, иметь рН раствора, близкой к рН крови. Кроме того, в связи с плохой проницаемостью экзогенной янтарной кислоты через биологические мембраны¹, необходимо синтезировать транспортную форму ЯК, которая обеспечит высокую проницаемость сукцината через клеточную стенку в митохондриях, где происходит ее окисление сукцинатдегидрогеназой, расположенной на внутренней мембране митохондрий. Для этой цели использован N-метилглюкамин, меглумин (МГА), который образует хорошо растворимые в воде четвертичные аммонийные соли и устойчивые комплексы с гетероароматическими и алифатическими соединениями и ионами металлов. МГА является органическим основанием ($pK_b=9,6$), его водные и водно-спиртовые растворы имеют щелочную реакцию.

Химическое строение молекулы МГА характеризуется мощными внутри- и межмолекулярными водородными связями между гидроксильными группами и вторичным азотом, что и обуславливает его высокую солюбилизующую активность. МГА входит в состав европейской, американской, британской, японской фармакопей.

Использование Na,N-МГА сукцината в терапевтической дозе (50 мг/кг) на модели гистотоксической гипоксии максимально, по сравнению с другими солями ЯК, увеличивало продолжительность жизни животных экспериментальной группы в 3,4 раза, составив 152,4 минуты. Увеличение вводимой дозы раствора (до 300 мг/кг) увеличивало про-

¹ Галенко-Ярошевский П. А., Чекман И. С., Горчакова Н. А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – М.: Медицина, 2001. - 240 с.

должительность жизни экспериментальных животных до 162,7 минуты (в 3,7 раза).

Выраженное антигипоксическое действие раствора Na,N-метиламмония сукцината, по сравнению с другими солями ЯК, обусловлено наличием в молекуле фрагмента МГА, образующего стабилизированный водородными связями полиспирта комплекс, способствующий переносу ЯК через поляризованные клеточные мембраны. Немаловажное значение для увеличения антигипоксического действия ЯК имеет наличие у МГА антиоксидантных свойств, обусловленных образованием стабильных комплексов с ионами железа, повышающих устойчивость ключевого фермента митохондрий - цитохромоксидазы к действию радикальных частиц, образующихся под действием разнообразных ксенобитиков и других факторов среды, способствующих их образованию. Ограничение антигипоксического действия раствора Na,N-метилглюкаммония сукцината при увеличении дозы обусловлено лимитированием активности ключевого фермента окисления ЯК – сукцинатдегидрогеназы в условиях гипоксии.

Таким образом, обладая наиболее выраженным антигипоксическим эффектом Na,N-метилглюкаммония сукцинат, явился наиболее предпочтительным для создания на его основе антиоксидантных субстратных комплексов в виде растворов для парентерального применения.

Смешанная соль Na,N-метилглюкаммония сукцинат является оригинальной разработкой ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». Структурная формула Na,N-МГА сукцината представлена на рис. 3.

Суточная терапевтическая доза Na,N-метилглюкаммония сукцината для человека, полученная при изучении антигипоксической активности препарата в экспериментальных исследованиях, составила 6,0-7,5 г, что соответствует 2,0–2,6 г или 0,24–0,31 ммоль/кг массы тела, или 3,36 – 4,34 ммоль/л плазмы крови взрослого человека в пересчете на янтарную кислоту.

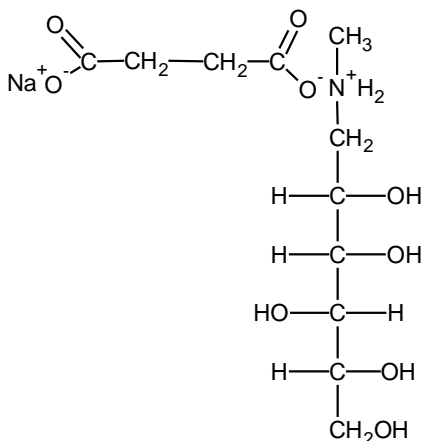


Рис. 3. Na,N-метилглюкаммония сукцинат (Na,N-МГА сукцинат)

Содержание янтарной кислоты (в тканях организма человека) колеблется от 0,2 до 0,8 ммоль/кг. В плазме крови ее уровень не превышает 0,04 ммоль/л².

При внутривенном введении терапевтической дозы Na,N-метилглюкаммония сукцината концентрация ЯК в плазме крови увеличивается в 10 раз, при этом создается высокий градиент концентраций ЯК в клетке и внеклеточной жидкости, что в сочетании с предложенной оригинальной транспортной формой дает высокий фармакологический эффект.

² Ивницкий Ю. Ю., Головкин А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. - Санкт-Петербург: Лань, 1998. - 82с.

Эффективная терапевтическая суточная доза препарата цитофлавин в парентеральной лекарственной форме для человека имеет следующий качественный и количественный состав:

Na,N-МГА сукцинат	6000 мг
(в пересчете на ЯК)	(2000 мг)
рибоксин	400 мг
никотинамид	200 мг
рибофлавина МН	20 мг

В результате исследований фармакокинетики препарата, установлено, что его следует вводить дробно в течение суток с периодичностью 8-12 часов. Следовательно, разовая доза препарата составляет 10 мл, для возможности применения в педиатрической практике так же целесообразен выпуск препарата в ампулах по 5 мл. Таким образом, в качестве первичной упаковки используют ампулы объемом 5 и 10 мл.

Учитывая сложный многокомпонентный состав препарата и наличие в нем легко гидролизующихся в водных растворах в кислой и щелочной среде рибоксина и рибофлавина мононуклеотида (по N-гликозидной связи) и никотинамида (по аминогруппе) было изучено влияние рН раствора на стабильность препарата. Проведенные исследования показали, что наиболее стабильный раствор получен при содержании натрия гидроксида 3,3-3,7 %, что соответствует области эквивалентного соотношению гидроксида натрия и янтарной кислоты, при этом раствор имеет наиболее физиологически приемлемое значение рН (6,4 - 7,2) и показана высокая антиоксидантная активность соли.

Таким образом, обоснован состав и форма выпуска препарата (табл. 4).

Таблица 4

Компоненты	Количество, мг в ампуле 5 мл	Количество, мг в ампуле 10 мл
Янтарная кислота	500	1000
Инозин (рибоксин)	100	200
Никотинамид	50	100
Рибофлавина-5-мононуклеотид натрия	10	20
N-метилглюкамин (меглумин)	825	1650
Натрия гидроксид	170	340
Вода для инъекций	до 5 мл	до 10 мл

Форма выпуска - раствор для внутривенного введения в ампулах объемом 5 и 10 мл. Суточная доза препарата для взрослого человека составляет 2 ампулы по 10 мл.

На парентеральную лекарственную форму цитофлавина получен Евразийский патент № 001099. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации (Регистрационное удостоверение № 003135/01 от 21.01.2004). В 2004 году организовано его промышленное производство по лицензии № 64/0139-Л/03 (Дополнение от 2 марта 2004 года, Приложение № 4 от 24 ноября 2005 г). Производителем лекарственного препарата является ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

Производство препарата организовано в соответствии с требованиями ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» и GMP ЕС.

Центр острых отравлений Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им И.И. Джанелидзе имеет большой опыт использования метаболитического антиоксиданта – цитофлавина и раствора реамберина (взрослым – внутривенно капельно до 60 капель в мин до 800 мл/сутки; детям – 10-15 мл/кг 2 раза в сутки) в интенсивной терапии отравлений нейротропными ядами.

В руководстве для врачей «Неотложная токсикология» (В.В. Афанасьев, 2009) при отравлении монооксидом углерода рекомендуется введение цитофлавина в дозе 20 мл.

Препарат «Цитофлавин» - метаболический церебро- и цитопротектор, согласно инструкции по медицинскому применению, обладает способностью стимуляции дыхания и энергообразования в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активизирует внутриклеточный синтез белка, повышает утилизацию глюкозы, жирных кислот и ресинтез гамма-аминомасляной кислоты, являясь эффективным антигипоксическим средством. Препарат вводится в объеме 10 мл в 200-400 мл 5-10 % р-ра глюкозы или 0,9 % р-ра натрия хлорида или очень медленно струйно с разведением в 10 мл воды для инъекций два раза в сутки через 8-12 часов в течение 5-10 дней. Начало применения цитофлавина оптимально на догоспитальном этапе.

По данным Иркутского токсикологического центра, в котором цитофлавин используется с 2004 г., при отравлении окисью углерода у больных со средней степенью тяжести отравления (имевших кратковременную потерю сознания и уровень карбоксигемоглобина в крови до 45 %) при применении цитофлавина наблюдалось уменьшение сроков исчезновения таких признаков гипоксической энцефалопатии, как оглушенность и сонливость. У больных, находившихся в коматозном состоянии (при уровне карбоксигемоглобина до 55 %, наличии признаков позиционной компрессии тканей с проявлениями миоренального синдрома), отмечено уменьшение проявлений гипоксической энцефалопатии (ускорение восстановления сознания с минимальными проявлениями ретроградной амнезии) у пациентов, находившихся в коматозном состоянии не более двух-трех часов и при раннем начале терапии. У пациентов, находившихся в коматозном состоянии, в течение шести и более часов, имевших явные признаки интракраниальной гипертензии, по данным неврологического исследования, с элементами очаговой сим-

птоматики, расцененные как проявления аноксической энцефалопатии, применение препарата не повлияло на исход заболевания, но, возможно, способствовало увеличению времени умирания.

Специфическая терапия. Иркутским институтом органической химии СО РАН впервые в мировой практике разработан антидот монооксида углерода – Ацизол (бис-(1-винилимидазол)-цинкдиацетат) - раствор 6 % для внутримышечного введения 60 мг/мл в ампулах по 1 мл по 5 шт. в упаковке. Капсулы 120 мг по 10 шт. в упаковке. Препарат обладает необходимой для антидотного действия эффективностью по критериям изменения характеристических параметров оксигемоглобина. Он защищает организм человека от отравления смертельными дозами монооксида углерода (15000 мг/м³). Препарат повышает парциальное давление кислорода в крови, тканях и ускоряет диссоциацию карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина. Ацизол применяют в качестве профилактического средства при угрозе отравления и лечебного средства при отравлении различной степени тяжести оксидом углерода (СО) и другими продуктами термоокислительной деструкции.

С профилактической целью препарат вводится в дозе 1 мл внутримышечно за 20-30 минут до вхождения в зону задымления (загазованности), при высоком риске ингаляции СО, в период проведения работ по ликвидации тушений самих пожаров и спасении пострадавших. Защитное действие сохраняется в течение 1,5-2 часов. Повторное применение препарата допускается через 1 час после первого введения.

С лечебной целью Ацизол рекомендуется применять как можно в ранние сроки после отравления вне зависимости от тяжести поражения. Препарат вводится в дозе 1 мл внутримышечно сразу после извлечения пострадавшего из зоны пожара (загазованного помещения). Повторное введение допускается через 1 час после первого введения.

В Иркутске Ацизол был применен для лечения детей, пострадавших при катастрофе автобуса «А-310», в июле 2006 г. и при лечении взрослого пациента с отравлением окисью углерода в сентябре 2009 г.

Лечение миоренального синдрома, нефропатии (ощелачивание, улучшение почечного кровотока, гемодиализ и др.).

В соматогенной фазе отравлений СО при развившейся энцефалопатии рекомендуется повторное проведение ГБО в щадящих режимах (0,3-0,5 ати) по 60-80 мин ежедневно (до 30 сеансов). Лечение эндотоксикоза с применением гемосорбции, ультрафиолетовой физиогемотерапии.

В периоде реабилитации, продолжающемся в течение двух лет, рекомендуется диспансерное наблюдение невропатолога или психоневролога, проведение нейропротекторной терапии, лечебной физкультуры, физиотерапии. Перенесенное острое отравление окисью углерода тяжелой степени зачастую приводит к инвалидизации больных и требует долечивания в неврологическом или психоневрологическом отделениях, экспертизы трудоспособности.

Лечение хронического отравления угарным газом

Нежелательные эффекты длительного воздействия различных превышающих ПДК концентраций окиси углерода и других компонентов смога, сравнимы с хронической интоксикацией окисью углерода и другими вредными веществами, проявляющейся неспецифическим интоксикационным синдромом, и в подавляющем большинстве случаев исчезают при прекращении контакта с неблагоприятными факторами среды.

Учитывая, что наиболее чувствительной к воздействию любого токсического фактора (в том числе и к окиси углерода), а также к влиянию гипоксии любого генеза, относятся лица, страдающие хроническими заболеваниями центральной нервной, заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарным диабетом 2-го типа, можно

рекомендовать применение цитофлавина, в таблетированной форме, предназначенной для продолжительного применения. Основанием для такой рекомендации может быть хорошо известный опыт использования цитофлавина в раннем восстановительном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт, в терапии пограничных нервно-психических расстройств, коррекции астено-невротического синдрома и других патологических состояний, сопровождающихся, в первую очередь, нарушением функции центральной нервной системы.

Таблетированная лекарственная форма цитофлавина

При проведении биофармацевтических исследований установлено, что эффективная терапевтическая суточная доза препарата цитофлавин в таблетированной лекарственной форме для человека имеет следующий качественный и количественный состав: янтарной кислоты – 300 мг, рибоксина – 50 мг, никотинамида – 25 мг, рибофлавина мононуклеотида – 5 мг.

Для создания эффективного и безопасного перорального лекарственного средства разработан качественный и количественный состав вспомогательных веществ, гарантирующий стабильность активных компонентов и воспроизводимость технологического процесса.

В состав таблетки входит янтарная кислота, обладающая раздражающим действием на слизистую оболочку желудка, а рибофлавина мононуклеотид, никотинамид и рибоксин подвержены кислотному гидролизу, под действием кислой среды желудка. Для предотвращения раздражающего действия янтарной кислоты, гидролиза витаминов (коферментов) исключено растворение таблетки в желудке. Ее доставка в тонкий кишечник обеспечена функциональным кишечнорастворимым пленочным покрытием. Использован современный кислотостойкий синтетический сополимер «метилакриловой кислоты и этилакрилата»,

обеспечивающий прохождение таблетки через желудок в неизменном виде, и быстрое растворение в двенадцатиперстной кишке.

На лекарственную форму разработана и утверждена нормативная документация - ФСП 42-0320-3398-02. Получен Российский патент № 2228745 с приоритетом от 16.04.2003, патент Украины № 20946 с приоритетом от 11.09.2006 и Евразийский патент № 006963 с приоритетом от 01.03.2004. Производство организовано в соответствии с требованиями ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» и GMP ЕС.

Учитывая результаты фармакокинетического исследования, при пероральном введении, препарат необходимо вводить дробно в течение суток с периодичностью 8-10 часов, следовательно, необходим двукратный прием препарата, а разовая доза препарата составляет 760 мг. Разовую дозировку необходимо разделить на две дозы по 380 мг.

Таблица 5

**Суточные терапевтические дозы компонентов препарата
для пероральной лекарственной формы препарата**

Компоненты	Суточная терапевтическая доза, мг
янтарная кислота	1200
рибоксин	200
никотинамид	100
рибофлавина МН	20
Итого	1520

Цитофлавин назначают перорально по 2 таблетки 2 раза в сутки за полчаса до еды, не разжевывая с интервалом 8-10 часов (запивать 100 мл воды). Вечерний прием препарата рекомендуется не позднее 18 часов. Длительность курса 25 дней (100 таблеток).

Цитофлавин может быть дополнением к традиционной терапии основного заболевания, предусмотренной стандартами лечения, с учетом указанных в аннотации к препарату противопоказаниями - гиперчувствительности, периода грудного вскармливания). Препарат совместим с лекарственными средствами, стимулирующими гемопоэз, антигипоксантами, анаболическими стероидами. Уменьшает и предупреждает побочные эффекты хлорамфеникола - нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва; рибофлавин уменьшает активность доксициклина, тетрациклина, окситетрациклина, эритромицина и линкомицина; несовместим со стрептомицином, хлорпромазином, имизином, амитриптилином, за счет блокады флавинокиназы, нарушается включение рибофлавина в флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, увеличивая его выведение с мочой, а тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм рибофлавина.

Экспертиза трудоспособности

У лиц, перенесших легкую острую интоксикацию, при отсутствии остаточных явлений и осложнений трудоспособность обычно полностью восстанавливается, они могут возвратиться на свою прежнюю работу.

Перенесшие острую интоксикацию средней и тяжелой степени после выздоровления нуждаются во временном переводе на работу, не связанную с воздействием токсических веществ, до полного выздоровления.

При наличии стойких остаточных явлений интоксикации или осложнений в зависимости от степени выраженности функциональных расстройств больные нуждаются в рациональном трудоустройстве вне контакта с токсическими веществами или могут быть признаны нетрудоспособными.

При легкой степени хронической интоксикации больных следует переводить на работу, не связанную с воздействием токсических веществ, на период их лечения до полного выздоровления.

Больные с хронической интоксикацией (с учетом степени функциональных расстройств), нуждаются в переводе на работу, не связанную с

воздействием токсических веществ. Их нетрудоспособность устанавливают специалисты ФГУ медико-социальной экспертизы³.

Профилактика

Отравление окисью углерода легче предотвратить, чем лечить. Важнейшими профилактическими мерами является соблюдение противопожарной безопасности, соблюдение техники безопасности при работе с отопительными и нагревательными приборами в быту и на производстве. Особое значение имеет безопасная работа с двигателями внутреннего сгорания даже на открытом воздухе, а тем более в гаражах или подвальных помещениях. Указывается, что в маленьких одноместных гаражах не следует заводить мотор при закрытых дверях и, во всяком случае, нельзя давать ему работать более 30 секунд. Если необходимо греть, то при широко распахнутых воротах. Догреть на улице, даже в сильный мороз. Не опускаться в смотровую яму – там скапливаются выхлопные газы. Следует сразу выключать двигатель при аварийной остановке в тоннеле.

Основными мероприятиями по предупреждению развития интоксикации СО являются герметизация процессов, связанных с образованием СО, и предупреждение возможного проникновения окиси углерода в рабочее помещение. Необходим контроль за работой вентиляционных систем

В соответствии с приказом Минздравмедпрома РФ от 14 марта 1996 г. № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии», монооксид углерода входит в «Перечень вредных, опасных веществ и производственных факторов, при работе с которыми обязательны предварительные и периодические медицинские осмотры ра-

³ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.11.2009 № 906н «Об утверждении Порядка организации и деятельности федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы». Постановление Правительства РФ от 16 октября 2000 г. № 789, с изменениями от 1 февраля 2005 г. и Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.08.2005 № 535 «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан Федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

ботников». Лица, имеющие производственный контакт с монооксидом углерода, обязаны проходить медицинские осмотры на базе лечебно-профилактических учреждений 1 раз в 2 года и в центре профессиональной патологии 1 раз в 5 лет. Осмотры должны проводиться с участием невропатолога и терапевта, с обязательной регистрации ЭКГ, подсчетом эритроцитов и ретикулоцитов. Противопоказаниями для работы в данных условиях являются наличие выраженной вегетативно-сосудистой дисфункции и хронических заболеваний периферической нервной системы.

По гигиеническим нормативам ГН 2.2.5.1313-03, введенным Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ №76 от 30.04.2003, предельно допустимая концентрация (ПДК) углерода оксида в воздухе рабочей зоны составляет 20 мг/м³ (около 0,0017%). При повышении концентрации СО до 50 мг/м³ допускается длительность работы не более 1 часа. Повторные работы при повышенных концентрациях возможны не ранее, чем через 2 часа.

Предельно допустимые концентрации углерода оксида в атмосферном воздухе населенных пунктов составляют: максимально разовая - 5,0 мг/м³, среднесуточная - 3,0 мг/м³.

TLV (предельная пороговая концентрация, США): 25 ppm; 29 мг/м³ (как TWA - среднесменная концентрация, США) (ACGIH 1994-1995, 2006). MAC (максимальная допустимая концентрация, США): 30 ppm; 33 мг/м³. При беременности: группа риска В, вредный эффект вероятен даже на уровне MAC (1993, 2008).

Воздействие окиси углерода (ВОЗ, 1990) в производственной среде, не должно приводить к увеличению карбоксигемоглобина более 2,5 %.

Легкая или средней тяжести физическая деятельность возможна при концентрации монооксида углерода в атмосфере: 100 мг/м³ (87 ppm) - в течение 15 мин; 60 мг/м³ (52 ppm) в течение 30 мин; 30 мг/м³ (26 ppm) - в течение 1 часа; 10 мг/м³ (9 ppm) - в течение 8 часов.

В соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ (15 декабря 2010 г.) для предупреждения эффектов хронического воздействия среднесуточная концентрация окиси углерода не должна превышать 7 мг/м³.

В выхлопе бензинового автомобиля допускается до 1,5-3 % СО.

Индивидуальная защита – изолирующий противогаз или фильтрующий противогаз марки «СО». СО очень слабо поглощается активированным углём обычных фильтрующих противогазов, поэтому для защиты от него применяется специальный фильтрующий элемент (он может также подключаться дополнительно к основному) – гопкалитовый патрон, содержащий катализатор гопкалит, способствующий окислению СО в СО₂ при нормальных температурах. Недостатком использования гопкалита является то, что при его применении приходится вдыхать нагретый в результате реакции воздух.

Мера предупреждения – постоянный контроль за концентрацией СО в воздухе рабочих помещений, с использованием автоматических индикаторов для определения опасных концентраций СО в воздухе рабочей зоны. Автоматические индикаторы рекомендовано устанавливать в котельных и иных возможных источниках СО. При обнаружении повышенного уровня СО прибор подает сигнал тревоги, давая возможность находящимся вблизи людям провентилировать зону загрязнения или покинуть помещение. В отличие от датчиков задымления, индикаторы монооксида углерода должны быть размещены ниже уровня потолка. В ряде стран принимаются меры для оснащения подобными приборами вновь строящихся домов, в подвалах и на каждом этаже, офисных и жилых помещений, а также помещений, не связанных с постоянным проживанием (школ, учреждений здравоохранения, санаториев и других зданий).

Применение ацизола с профилактической целью у пожарников и других людей, работающих в задымленных помещениях (за 20-30 мин. до входа в очаг поражения).

Список литературы

1. Афанасьев В. В. Неотложная токсикология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 268-271.
2. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб., 2006. – 36 с.
3. Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. – СПб., 2010. – 80 с.
4. Бадюгин И. С., Каратай Ш. С., Константинов Т. К. Окись углерода // Экстремальная токсикология: Руководство для врачей /Под ред. Е. А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа: 2006. – С. 229-237.
5. Довлатов С. Наши. // Собрание сочинений: В 4 т. Т.2. – СПб.: Азбука, 2000. – С. 358-359.
6. Зобнин Ю. В. Некоторые данные об эпидемиологии острых отравлений в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. - №3. – С. 94-98.
7. Искандаров А. И., Абдукаримов Б. А. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения // Токсикологический вестник. – 2009. - № 4. – С. 12-15.
8. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигуанидина (N-метиламино)-D-глюцитолола: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.- СПб., 2005.
9. Куценко С. А. Основы токсикологии. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – С. 550-551.
10. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н. и др. Использование метаболитического антиоксиданта – цитофлавина в интенсивной терапии острых отравлений нейротропными ядами. – Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. – 2003. - № 3. – С. 110-112.
11. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей.- М.: Медицина, 2000.- С.354-361.
12. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология: Учебник. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 514-523.
13. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: ЭКСМО, 2009. – С. 452-465.
14. Могош Г. Острые отравления: диагноз, лечение. - Бухарест: Медицинское издательство, 1984.- С. 413-421.
15. Неотложная клиническая токсикология: Руководство для врачей /Ред. Е.А. Лужникова. – М.: «Медпрактика-М», 2007. – С. 555-567.

16. Общая токсикология /Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 258-299.
17. Онищенко Г. Г. Химическая безопасность Российской Федерации и проблема охраны здоровья населения // 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008).- М., 2008. - С. 20-22.
18. Остапенко Ю. Н., Литвинов Н. Н., Батунова И. В. и др. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии // 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008).- М., 2008. - С. 22-24.
19. Отравления ингаляционные монооксидом углерода (угарным газом) // Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 676-680.
20. Полозова Е. В., Шилов В. В., Адрианов А. Ю. Влияние термохимического поражения дыхательных путей на клинику острого тяжелого отравления угарным газом // 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008).- М., 2008. - С. 440-441.
21. Суховский В.С. Гидропексический респираторный синдром при воздействии некоторых эндогенных и экзогенных факторов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2010. – 43 с.
22. Тиунов Л. А., Кустов В. В. Токсикология окиси углерода. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
23. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие /Ред. Н. И. Калетина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 753-759.
24. Третьякова Е. В., Шафран Л. М. Экспериментальное обоснование мер профилактики и лечения отравлений токсичными продуктами горения полимерных материалов // 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008).- М., 2008. - С. 304-307.
25. Углерод и его соединения // Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. Т. III. Неорганические и элементоорганические соединения /Под ред. Н. В. Лазарева и И. Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977. – С. 235-275.
26. Шафран Л. М., Леонова Д. И., Пресняк И. С. и др. Токсикология горения в проблеме химической безопасности производства и окружающей среды // 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008).- М., 2008. - С. 340-342.
27. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. Т.2. – М.: Медицина, 2003. – С. 498-590.

28. Bateman N. Carbon monoxide // *Medicine (Elsevier)* - 2007. - V. 35. - N. 11 (November). - P. 604-605.
29. Bell M. L., Davis D. L. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution // *Environmental Health Perspectives*. - 2001. - N.109 (Suppl. 3). - P. 389-394.
30. Bernard C. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. - Paris: J.-B. Baillière et fils, 1857. - 488 p.
31. Bismuth Ch. Monoxyde de carbon (oxyde de carbone) // *Toxicologie Clinique*. - Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000. - P. 728-735.
32. Bismuth Ch., Dally S. Observation № 31. Une spasmophile récalcitrante // *Cas clinique en toxicologie*. - Paris : Médecine-Science Flammarion, 1994. - P. 73-74.
33. Carbon monoxide (second edition). *Environmental Health Criteria* 213. - Geneva: World Health Organization, 1999. - 499 p.
34. Clark C.J., Campbell D., Reid W.H. Blood carboxyhaemoglobin and cyanide levels in fire survivors // *Lancet*. - 1981. - N.1. - P. 1332-1335.
35. Cobb N., Etzel R.A. Unintentional Carbon-monoxide Related Deaths in the United States, 1979 through 1988. // *Journal of the American Medical Association*. - 1991. - Vol. 266. - N. 5. - P. 659-663.
36. Cukor J., Restuccia M. Carbon monoxide poisoning during natural disasters: the Hurricane Rita experience // *Journal of Emergency Medicine*. - 2007. - V. 33. - N. 3. - P. 261-264.
37. Danel V., Barriot P. Intoxications Aiguës en Réanimation. 2^{ième} Ed. - Rueil-Malmaison: Arnette, 1999. - P. 169-215.
38. Hampson N. B. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. // *The Journal of Emergency Medicine*. - 1998. - V.16. - N.5. (September). - P. 695-698.
39. Intoxications au monoxyde de carbone signalées au système de surveillance. Bulletin du 15 février 2010 // Institut de veille sanitaire. - 2010. - 3 p.: www.invs.sante.fr
40. King M., Bailey C. Carbon monoxide-related deaths - United States, 1999-2004. // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. - 2007. - December 21. - V. 56. - P. 1309-1312.
41. Lassone J. M. F. de Sur les gas aériens // *Histoire de l'Académie royale des sciences [1776 (1779)]* - P.686-696. On cyanogen, see Maurice P. Crosland, *Gay-Lussac: Scientist and Bourgeois* (Cambridge: Cambridge University Press, 2004). - P. 129-131.
42. Liu Q., Zhou L., Zheng N. et al. Poisoning deaths in China: type and prevalence detected at the Tongji Forensic Medical Center in Hubei. // *Forensic Science International*. - 2009. - V.193. - N 1-3 (December). - P. 88-94.
43. Mathieu-Nolf M., Mathieu D. Mécanisme des lésions neuronales induites par le monoxyde de carbone // *La Revue du Praticien*. - 2008. - V. 58. - N. 30 (Avril). - P. 853.

44. McDowell R., Fowles J., Phillips D. Deaths from poisoning in New Zealand: 2001-2002. // The New Zealand Medical Journal. - 2005. - V.118 (1225. - November). - U. 1725.
45. Mitterand H. Biographie d'Émile Zola. Vol 3. L'honneur. - Bibliothèque nationale de France: Fayard, 2002. - P. 795-796.
46. Pelletan G. Sur une asphyxie causée par la vapeur du charbon, et recherches expérimentales faites à ce sujet // Journal de chimie médicale, de pharmacie, de toxicologie. - 1839. - N. VI. - V. V. - 2^e Série. - Juin. - P. 257-272.
47. Plan National Santé Environnement (2004-2008), 21 juin 2004. - PSPR, circulaire de novembre 2004. - 15 p. (<http://www.afsse.fr/documents/PNSE.Rapport.pdf>).
48. Pulsipher D. T., Hopkins R. O., Weaver L. K. Basal ganglia volumes following CO poisoning: A prospective longitudinal study // Undersea Hyperbaric Med. - 2006. - Vol. 33. - N. 4. - P. 245-256.
49. Raphaël J.-C. Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone // La Revue du Praticien. - 2008. - V. 58. - N. 30 (Avril). - P. 849-854.
50. Salameh S., Amitai Y., Antopolsky M. et al. Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors // Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.). - 2009. - V. 47. - N. 2. (February). - P. 137-141.
51. Samoli E., Touloumi G., Schwartz J. et al. Short-Term Effects of Carbon Monoxide on Mortality: An Analysis within the APHEA Project // Environmental Health Perspectives. - 2007. - V. 115. - N. 11. (November). - P. 1578-583.
52. Saviuk Ph. SpCO et intoxication oxycarbonée // Infotox. - 2010. - N. 34. - P. 13-14.
53. Song K. J., Shin S. D., Cone D. C. Socioeconomic status and severity-based incidence of poisoning: a nationwide cohort study. // Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.). - 2009. - V. 47. - N. 8. (September). - P. 818-826.
54. Soria M. L., Garcia-Repetto R., Giménez M. P., Jurado C. Carbon monoxide-related death in Southern Spain: a 7-year study // Ann. Toxicol. Anal. - 2008. - V. 20. - N. 3. - P. 161-163.
55. Testud F. Monoxyde de carbone // Pathologie Toxique professionnelle et Environnementale. 3^{ième} Ed. - Paris : EDITIONS ESKA. - P. 101-108.
56. Tomaszewski C. Carbon Monoxide // Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th Ed. /Ed. L. R. Goldfrank et al. - NY.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. - P. 1478-1497.
57. Zobnine Y., Petrova A., Afanasiev V. Efficacy of Cytoflavine in Acute CO Poisoning // Clinical Toxicology. - 2010. - V.48. - Number 1. - ABSTRACTS of the North American Congress of Clinical Toxicology, (7-12 October 2010, Denver, Colorado). - P. 621.