

**РАЗДЕЛ III.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

УДК 615.099 (470+571)

**Глава 14.
ДИОКСИД УГЛЕРОДА.
КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ
И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Гладких Вадим Дмитриевич
д.м.н., профессор
Вершинина Галина Васильевна
ФГУП НПЦ «Фармзащита»
ФМБА России (г. Химки)

Аннотация: В монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала обобщены современные представления о роли диоксида углерода в процессах функционирования организма. Представлены механизмы его патогенетического действия при поступлении в организм в токсичных концентрациях. Рассмотрены вопросы клиники и диагностики острых и хронических отравлений.

Ключевые слова: загрязнение окружающей среды, здоровье, диоксид углерода, острые и хронические отравления.

**CARBON MONOXIDE. CLINICAL,
TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASPECTS**

Gladkikh Vadim Dmitriyevich
Vershinina Galina Vasilyevna

Abstract: On the basis of the analysis of the experimental-theoretical and clinical material the monograph summarizes modern ideas about the role of carbon dioxide in the processes of body functioning. Mechanisms of its pathogenetic action are presented when it enters the organism in toxic concentrations. The questions of clinic and diagnostics of acute and chronic poisonings are considered.

Key words: environmental pollution, health, carbon dioxide, acute and chronic poisonings.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Диоксид углерода долгое время рассматривался в качестве конечного продукта метаболизма, оказывающего исключительно вредное воздействие на организм млекопитающих. Лишь во второй половине XIX века *A. Mosso* (1897) было установлено, что CO_2 – важный для организма продукт обмена, необходимый для нормальной жизнедеятельности организма [1]. В начале XX века *J. Haldane* (1927) создал теорию гуморальной регуляции, согласно которой важнейшим регулятором внешнего дыхания млекопитающих является углекислота [2]. Многочисленными исследованиями последних десятилетий показано, что CO_2 , являясь универсальным регулятором ферментативной активности и свободнорадикального гомеостаза, способен модулировать многие биохимические процессы в тканях и физиологические функции организма в целом. В соответствии с концепцией *A. Когана с соавт.* (2006), единая система физико-химической (газовой) регуляции биологических процессов, включающая в себя, в частности диоксид углерода и монооксид азота, модулирует нейроэндокринные и обменные процессы в организме человека [3].

В то же время CO_2 является токсичным фактором, оказывающим патогенное действие на организм человека при ингаляционном пути поступления его в избыточных количествах [4]. Острые отравления в результате токсического действия CO_2 являются не столь редким явлением. Подострые и хронические отравления развиваются в быту, а также в профессиональной среде в результате каких-либо нештатных ситуаций на

производстве, предусматривающем образование или использование в технологическом процессе диоксида углерода.

В настоящей монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала обобщены современные представления о реальной и потенциальной опасности диоксида углерода, характеристике проявлений токсического процесса, вызываемого им на уровне целостного организма.

1. Диоксид углерода. Общие последствия его воздействия на здоровье

Диоксид углерода, оксид углерода (IV) - (синонимы: двуокись углерода, углекислый газ, угольный ангидрид, углекислота) – бесцветный газ, не обладающий раздражающим действием. При температуре – 78,3°C кристаллизуется в виде белой снегообразной массы - «сухого льда», который при атмосферном давлении испаряется, не переходя в жидкое состояние.

Диоксид углерода нашел широкое применение в различных сферах жизнедеятельности человека. Углекислый газ используется в качестве защитной среды при сварке проволокой, в пищевой промышленности - для газирования напитков. Жидкая углекислота применяется в системах пожаротушения и в огнетушителях. Твёрдая углекислота («сухой лёд») используется в качестве хладагента в лабораторных исследованиях и в розничной торговле, при ремонте оборудования и пр.

Диоксид углерода относится к веществам IV класса опасности. В соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ (СГС) Организации объединенных наций и руководящих принципов Организации экономического сотрудничества и развития по испытаниям химических веществ, CO₂ не оказывает токсического действия на организм млекопитающих в низких концентрациях. В высоких – может вызывать асфиксию, даже в присутствии достаточного количества кислорода [4].

Данные мониторинга атмосферного воздуха CO₂ обычно выражаются частями на миллион - от *англ. ppm - parts per million* - единица измерения

каких-либо относительных величин, равная $1 \cdot 10^{-6}$ от базового показателя. Концентрация 1 ppm означает, что на каждый миллион молекул газа в измеряемом объеме приходится одна молекула CO_2 . (1 ppm = 0,0001% = 0,000001). Если речь идёт об объёмных концентрациях (объёмных долях), то 1 ppm (1 ppmv – от *англ. parts per million by volume*) – это $1 \text{ см}^3/1 \text{ м}^3 = 1 \text{ мл}/1 \text{ м}^3$.

В табл. 1 представлены обобщенные данные, характеризующие развитие неблагоприятных для здоровья эффектов при воздействии различных уровней CO_2 (ppm), полученные в результате клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Таблица 1

**Концентрации диоксида углерода в воздухе, соответствующие
неблагоприятным воздействиям на здоровье человека**

<i>Эффект</i>	<i>Концентрация CO_2, ppm</i>
Нормальный уровень на открытом воздухе	350—450
Приемлемые уровни воздействия	<600
Ощущение духоты, возможна сонливость	600 -1000
Общая вялость, снижение когнитивных функций	1000 -2500
Максимально допустимая концентрация в течение 8 часового рабочего дня *	5000
Опасность для здоровья	>7000
Симптомы лёгкого отравления (тахикардия, одышка, тошнота, рвота и пр.) *	30 000
Добавляется головная боль и лёгкое нарушение сознания	50 000
Судороги, кома, смерть в течение часа**	100 000
Молниеносная гибель	300 000
Примечание. *Согласно Гигиеническим нормативам ГН 2.2.5.2100-06 "Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны" и Дополнению N 2 к ГН 2.2.5.1313-03, ПДК углерода диоксида (двуокиси углерода, углекислого газа) составляет: максимальная разовая - $27000 \text{ мг}/\text{м}^3$, среднесменная - $9000 \text{ мг}/\text{м}^3$. **LC ₅₀ : $90000 \text{ г}/\text{м}^3$ (при 5 минутной экспозиции)	

Для жилых и административных помещений нормальным уровнем содержания CO_2 в воздухе считается ~ 600 ppm.

Оптимальные и допустимые значения содержания CO_2 в помещении (оптимальным содержанием называются показатели, обеспечивающие

нормальное состояние организма и ощущение комфорта, допустимые - значения, которые при длительном воздействии на человека могут привести к ощущению дискомфорта, ухудшению самочувствия и понижению работоспособности, но при этом не вызывают ухудшение здоровья) установлены ГОСТом 30494-2011 «Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях».

Для жителей городов оптимальным содержанием CO₂ в жилом помещении является 800 ppm, допустимая концентрация – находится в пределах 1000–1400 ppm. Концентрация свыше этих показателей говорит о низком качестве воздуха.

Оптимальным и допустимым содержанием CO₂ в воздухе учебных заведений, офисов считаются соответственно значения 800–1000 и 1000–1400 ppm. С точки зрения физиологии, верхние допустимые значения следует рассматривать в диапазоне 800–1000 ppm. Ещё в 60-х гг 20-го века О.В. Елисеева в своей диссертации «Биологическое действие двуокиси углерода на организм человека и гигиеническая оценка её содержания в воздухе общественных зданий» показала, что при концентрации CO₂ 1000–5000 ppm нарушается работа дыхательной системы и системы кровообращения, а также значительно ухудшается активность головного мозга. Согласно её выводам, уровень CO₂ в помещении не должен превышать 0,1% (1000 ppm), а среднее содержание CO₂ должно быть около 0,05% (500 ppm).

В 2006 г специалистами Европейской комиссии DG SANCO, в рамках программы «*Health Effects of School Environment*», исследовано влияние CO₂ на здоровье детей и выявлено, что при превышении уровня в 1000 ppm в 2 раза выше риск появления ринита, а сухой кашель возникает в 3,5 раза чаще. Аудиторской группой «KPMG» (Нидерланды) и учеными из Мидлсекского университета (Великобритания) при обследовании добровольцев из числа сотрудников офисов показано, что при превышении уровня CO₂ в 800 ppm внимание снижалась на 30%; на уровне 1000 ppm отмечались головные боли, на уровне 1500 ppm - у большинства (80%) появилась усталость, при 2000

ppm 60% работников не смогли сосредоточиться на выполнении своих обычных действий.

Толерантность к CO_2 снижается с возрастом. Также было высказано предположение, что курильщики могут иметь большую толерантность из-за привыкания к более высоким уровням CO_2 в сигаретном дыме [5-6].

Повышенные концентрации CO_2 снижают когнитивные способности: на уровне 1200 ppm отмечается снижение активности нейронов, при концентрации в помещениях CO_2 0,2–0,4 % (2000–4000 ppm) развивается сонливость и слабость. При более высоких концентрациях (>5%) возможно развитие гиперкапнии и респираторного ацидоза (угнетение дыхания, усиление парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, сопровождающееся головными болями, головокружением, нарушением зрения и слуха, тахикардией, повышением артериального давления, одышкой и пр.) [7].

Концентрации $\text{CO}_2 > 8\text{--}10\%$ вызывают судороги, кому и смерть в течение 30-60 минут [8-9].

При уровне CO_2 более 30% - потеря сознания отмечается молниеносно (в считанные секунды). Это объясняет, почему жертвы случайных интоксикаций CO_2 часто не успевают должным образом отреагировать, чтобы разрешить создавшуюся, опасную для здоровья и жизни, ситуацию [5-6].

Концентрации смертельных случаев варьируются от 14,1 до 26% CO_2 , во вдыхаемом воздухе при сопутствующем уровне кислорода от 4,2 до 25% [8,10-11].

Токсическое воздействие CO_2 на человека возможно при вдыхании атмосферного воздуха, содержащего высокие концентрации вследствие высокой геотермальной активности, и воздуха помещений при плохой вентиляции, а также в ситуациях, связанных с воздействием сухого льда.

Острые отравления в результате токсического действия CO_2 являются не столь редким явлением. Подострые и хронические отравления развиваются в быту, а также в профессиональной среде в результате каких-либо нештатных ситуаций на производстве, предусматривающем образование или использование в технологическом процессе диоксида углерода.

Будучи в 1,5 раза тяжелее воздуха, при концентрациях более 5% (92 г/м^3) CO_2 накапливается в плохо проветриваемых помещениях у пола и в приямках, а также во внутренних объемах оборудования для получения, хранения и транспортирования газообразной, жидкой и твердой двуокиси углерода. При этом снижается объемная доля кислорода в воздухе, что может вызвать явление кислородной недостаточности и удушья, состояния, получившего название *«гипоксического синдрома ограниченного пространства»* (Данный термин предложено для описания последствий нарушения вентиляции в замкнутых пространствах - в водомерных ямах, резервуарах, шахтах, подземных хранилищах, трюмах морских судов, кабинах пилотируемых космических кораблей и пр., вызванных кислород дефицитной атмосферой [8, 12-13].

Исследования, проведенные в 1980-х годах, показали, что только в США во время работы в замкнутых пространствах ежегодно происходило около 90 случаев смертей; 22% из них - во время спасательных работ [14]. Сотрудники Управления по охране труда и гигиене труда США (OSHA) в 2015 г на том уже уровне оценивают число смертей, связанных с воздействием CO_2 в условиях замкнутого пространства. При этом число погибших спасателей возросло до двух третей от общего числа смертей [15].

Другими причинами интоксикации CO_2 , является воздействие сухого льда. Сухой лед подвергается сублимации (прямому превращению из твердого состояния в газ), и при его быстром нагревании образуется большое количество CO_2 , что особенно опасно в замкнутых средах. Интоксикации в результате воздействия сухого льда могут носить случайный характер [5,8,16] и преднамеренной, как описано в ряде случаев самоубийств [11,18].

Массивные геотермальные выбросы, токсичные продукты горения также являются возможными причинами интоксикации CO_2 , хотя в этих случаях трудно отдифференцировать связь с другими вдыхаемыми токсичными газами [17-21].

Биомаркёры воздействия диоксида углерода. В организме CO_2 находится в физически растворенном виде в составе химических соединений (угольной кислоты, карбонатов, бикарбонатов) и связанном состоянии с

гемоглобином (карбогемоглобином). Являясь конечным продуктом окислительного метаболизма в клетках, CO_2 переносится от тканей, где он образуется, по венозной системе и затем выделяется с выдыхаемым воздухом через легкие. Его содержание в пробах крови выражают в термине «парциальное давление» ($p\text{CO}_2$), то есть давлении, которое бы имел содержащийся в пробе крови в данном количестве диоксид углерода, если бы весь объем крови занимал только он.

По показателю $p\text{CO}_2$ можно судить о содержании диоксида углерода в организме. Содержание CO_2 в крови зависит от его парциального давления, отражая баланс между количеством образующейся углекислоты и CO_2 , выделяемого легкими.

Кривая диссоциации CO_2 описывает эту зависимость (рис.2). Общая закономерность проявляется в увеличении содержания CO_2 в крови при возрастании его парциального давления.

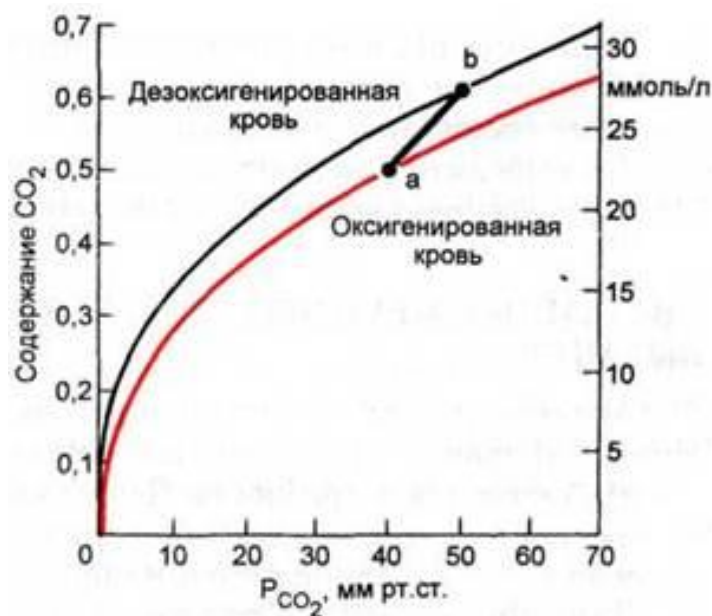


Рис. 1. Кривая диссоциации диоксида углерода

На рис. 1 приведены кривые связывания CO_2 для оксигенированной (артериальной) и дезоксигенированной (венозной) крови.

Концентрация CO_2 при любой величине $p\text{CO}_2$ зависит от степени насыщения гемоглобина кислородом: чем выше насыщение, тем меньше

концентрация CO_2 (эффект Холдейна). При одном и том же парциальном давлении содержание CO_2 в дезоксигенированной крови больше, чем в оксигенированной. Реальная кривая диссоциации CO_2 в крови проходит между двумя графиками, относящимися к оксигенированной и дезоксигенированной крови, в диапазоне между 40-46 мм. рт. ст., которая соответствует pCO_2 в артериальной и венозной крови (рис.1).

Существующие точные методы измерения pCO_2 позволяют идентифицировать состояния организма, обусловленные отличным от условной нормы содержанием CO_2 в организме. В связи с этим данный показатель рассматривается биомаркёром воздействия диоксида углерода. Однако, четкой зависимости между уровнем pCO_2 и клиническими проявлениями гиперкапнии не выявлено.

При нормальных атмосферных условиях pCO_2 в альвеолярном воздухе поддерживается на уровне 40 мм. рт. ст. [22]. Парциальное напряжение углекислоты в притекающей к альвеолам венозной крови – на уровне 47 мм. рт. ст., а оттекающей от альвеол легких артериальной крови - 40 мм. рт. ст. Это уровень pCO_2 соответствует *нормокапнии*.

При повышении pCO_2 формируется состояние *гиперкапнии* (газовый ацидоз), при избыточном выделении CO_2 и понижении pCO_2 в артериальной крови – *гипокапнии* (газовый алкалоз).

Состояние гиперкапнии может быть вызвано экзогенными и эндогенными причинами. Гиперкапния экзогенного происхождения развивается при дыхании воздухом с повышенным содержанием CO_2 , что как уже отмечалось, может быть связано с пребыванием в небольших изолированных помещениях, в шахтах, колодцах, в подводных лодках, кабинах космических кораблей и автономных водолазных или космических скафандрах в случае неисправности системы регенерации атмосферы, а также при некоторых врачебных вмешательствах (например, в случае неисправности наркозно-дыхательной аппаратуры или при вдыхании карбогена, в условиях искусственного кровообращения при недостаточном выведении CO_2 и пр.).

Гиперкапния эндогенного происхождения наблюдается при различных патологических состояниях, сопровождающихся недостаточностью внешнего дыхания, нарушением газообмена, и всегда сочетается с гипоксией.

Биомаркёры эффектов и восприимчивости к диоксиду углерода.

Специфических биомаркеров, пригодных для характеристики эффектов воздействия CO_2 , не выявлено, так как проявления острого отравления диоксидом углерода, обусловлены гипоксией тканей и не являются строго специфичными.

Клинические эффекты воздействия CO_2 зависят как от его концентрации и экспозиции, так и от состояния здоровья человека, подвергшегося воздействию. Состояние здоровья в определенной степени можно рассматривать в качестве биомаркёра восприимчивости.

В качестве биомаркёров эффекта CO_2 и восприимчивости к нему рассматривается, прежде всего, совокупность патологических проявлений со стороны нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы с учетом данных анамнеза. К клиническим биомаркёрам эффекта воздействия CO_2 относят: одышку в покое, тошноту и рвоту, головную боль, головокружение, синюшность слизистых оболочек и кожи лица, сильное потоотделение, нарушается зрение.

Наиболее важный признак развивающейся гиперкапнии - депрессия, усиливающаяся по мере нарастания напряжения углекислоты в организме. При повышении $\text{pCO}_2 \sim$ до 80 мм рт. ст. нарушается способность концентрировать внимание, появляются дремота, спутанность сознания; при увеличении pCO_2 до 90—120 мм рт. ст. - пострадавший теряет сознание, у него появляются патологические рефлексы; зрачки обычно равномерно сужены [23].

Критические органы-мишени CO_2 . Основными мишенями воздействия CO_2 являются система кровообращения, дыхательная и центральная нервная системы.

Система кровообращения. Гиперкапния оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему. При умеренной гиперкапнии фиксируемые изменения связаны с усилением венозного притока к сердцу,

увеличением систолического объема в результате повышения тонуса вен и скелетной мускулатуры, перераспределением кровотока. Значительно увеличивается мозговой и коронарный кровоток, может возрасти кровоснабжение почек и печени; несколько снижается кровоснабжение скелетных мышц.

Резко выраженная гиперкапния приводит к нарушениям в проводящей системе сердца, падению тонуса периферических сосудов и артериальной гипотензии, переходящей в коллапс. Механизмы изменений гемодинамики при гиперкапнии определяются центральными и местными эффектами повышенных концентраций CO_2 , ионов водорода, а в ряде случаев и сопутствующей гипоксией.

При гиперкапнии у людей и животных отмечается увеличение минутного объема крови (МОК) при вдыхании воздуха, содержащего около 7—10% CO_2 ; при меньшей концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе МОК не изменяется [3].

В лаборатории М. Е. Маршака (1969) при изучении влияния уровня диоксида углерода на ЭКГ у собак фиксировались фазные изменения ЭКГ (увеличение вольтажа зубца Т, особенно во втором и третьем отведениях): изменения зубца Т отмечались при достижении концентрация CO_2 во вдыхаемой газовой смеси $\sim$ до 7 %; при дальнейшем увеличении концентрации CO_2 до 10—15%, вольтаж зубца Т нарастал. После перехода на дыхание атмосферным воздухом - возвращался к исходной величине [24].

Согласно многочисленным исследованиям на животных и у людей при дыхании газовой смесью, содержащей до 4-6% CO_2 , артериальное давление либо не изменяется, либо отмечается его незначительное повышение. При более высоких концентрациях CO_2 во вдыхаемом воздухе отмечается выраженное повышение артериального давления. Гипокапния, вызванная гипервентиляцией, как правило, сопровождается понижением артериального давления.

Диоксид углерода оказывает прямое и опосредованное рефлекторное влияние на вазомоторный центр (сосудосуживающий эффект) через хеморецепторы каротидных и аортальных зон, а также посредством

специализированных хеморецепторов сосудов некоторых органов, реагирующих только на изменение $p\text{CO}_2$ артериальной крови. Помимо центрального и рефлекторного влияния на сосуды, CO_2 оказывает местное действие на тонус гладких мышц сосудистой стенки.

В опытах на животных показано, что гиперкапния вызывает в денервированных органах расширение сосудов. Местное действие CO_2 приводит к более выраженному расширению капилляров и вен, чем артерий и артериол. Показано, что перфузия изолированного отрезка сосуда гиперкапнической кровью вызывает снижение перфузионного давления, что указывает на понижение тонуса сосуда и увеличение его просвета. Конечный эффект влияния $p\text{CO}_2$ артериальной крови на тонус сосудов какого-либо органа определяется алгебраической суммой сосудосуживающих и сосудорасширяющих влияний [24].

Соотношение сосудосуживающих и сосудорасширяющих влияний при разных воздействиях на одни органы отличается от такового при воздействиях на другие органы. Так, например, при гиперкапнии происходит расширение сосудов мозга, сердца, конечностей и значительное сужение сосудов скелетных мышц. Такой эффект наблюдается при небольшом повышении $p\text{CO}_2$ артериальной крови, которое практически не сказывается ни на артериальном давлении, ни на МОК. Исследования на изолированном сердце показали, что гиперкапния вызывает увеличение коронарного кровотока, а гипокапния - его уменьшение. Результаты, полученные разными авторами на целом организме, неоднозначны, что возможно связано с различиями условий проведения экспериментов [3].

Повышение $p\text{CO}_2$ артериальной крови сопровождается понижением тонуса мозговых сосудов, увеличением их просвета и возрастанием кровоснабжения мозга. Когда человек или животное переключается на дыхание газовой смесью с повышенным содержанием CO_2 , то уже через несколько секунд отмечается увеличение кровоснабжения мозга, продолжающееся нарастать в течении нескольких минут. Чем выше концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе (до определенных пределов), тем в большей степени увеличивается кровоснабжение мозга. Понижение $p\text{CO}_2$

артериальной крови, вызванное гипервентиляцией, влечет за собой, как правило, сужение мозговых сосудов, и кровоснабжение мозга снижается тем больше, чем меньше $p\text{CO}_2$.

Сосуды мозга более чувствительны к $p\text{CO}_2$, по сравнению с сосудами других органов. Латентный период действия $p\text{CO}_2$ на мозговые сосуды значительно меньше, чем на сосуды скелетных мышц и почек. Так, например, в острых опытах на кошках при переключении на дыхание газовой смесью, содержащей 6 -10% CO_2 , расширение сосудов мозга фиксировалось через 10 - 20 сек, а в конечностях - через 40 - 80сек. При гипокапнии сужение сосудов мозга отмечалось через 15 сек, а сосудов конечностей - через 2 мин после начала гипервентиляции [25].

Диоксид углерода играет существенную роль в регуляции зональных изменений кровоснабжения мозга. Гиперкапния вызывает увеличение кровоснабжения всех частей мозга, но не в одинаковой степени: при вдыхании 5% CO_2 кровоснабжение коры увеличивается на 67%, а белого вещества мозга - на 54% [26].

Влияние CO_2 на мозговой кровоток определяется его концентрацией. Так, методом лазерной доплеровской флоуметрии А. Harris et al., (1996) не инвазивно исследовали характер изменения кровотока в капиллярах зрительного нерва в ответ на гипероксию и гиперкапнию в мозге и сетчатке. Они измеряли кровоток в конце спокойного выдоха у здоровых людей, вдыхавших нормальный комнатный воздух, а затем 100% кислород или 15% CO_2 . При гипероксии фиксировалось достоверное снижение кровотока на 25% в зрительном нерве с уменьшением объема крови на 9% и скорости кровотока на 13%. При гиперкапнии отмечалось достоверное увеличение кровотока на 28% с достоверным увеличением объема крови на 22% и увеличением скорости кровотока на 9% по сравнению с таковыми при нормальном комнатном воздухе [27].

М. Niiro et al. (1994) в опытах на крысах исследовали влияние различных концентраций CO_2 на церебральный экстрацеллюлярный pH ($p\text{H}_\text{e}$), мозговой кровоток и черепно-мозговое давление: 1-я группа (контрольная) – 1 % CO_2 ; 2-я группа - 5% CO_2 ; 3-я группа - 10% CO_2 ; 4-я группа - 20% CO_2 ; 5-я

группа - 25% CO₂. Значение рН_з, быстро снижалось, как только начинали подавать CO₂, и оставалось почти постоянным при фиксированной концентрации вдыхаемого углекислого газа. Изменения рН_з, были параллельны изменениям рН в крови. Мозговой кровоток увеличивался во 2-й группе более чем на 200%, в других группах – гораздо меньше, что возможно обусловлено изменениями кровяного давления у животных этих групп. Черепно-мозговое давление также возрастало после увеличения подачи CO₂, а характер изменений был сходен с таковым для мозгового кровотока [28].

В связи с вышеизложенным, следует подчеркнуть, что церебральная вазодилатация при гиперкапнии во многом обусловлена продукцией оксида азота (NO). О том, что NO играет ведущую роль в увеличении мозгового кровотока при гиперкапнии, сообщалось многими исследователями [29-30]. В частности, Q. Wang et. al. (1995) в опытах на крысах изучали участие нейрональной синтазы оксида азота в регуляции церебрального кровотока при гиперкапнии. Они показали, что NO, синтезированный нейрональной (а не эндотелиальной) синтазой, участвует в регуляции базального церебрального кровотока и является основным, если не единственным, видом оксида азота, способствующим ответу церебрального кровотока на гиперкапнию [30].

Респираторная система и терморегуляция. Возбуждающее действие CO₂ на дыхательный центр реализуется через специфические рецепторы, расположенные в ретикулярной формации ствола мозга, а также посредством возбуждения хеморецепторов сосудистых рефлексогенных зон.

При умеренной гиперкапнии усиленная деятельность дыхательного центра может сохраняться в течение длительного срока. При нарастающей гиперкапнии стимулирующее влияние CO₂ прекращается, и первоначальная фаза возбуждения дыхательного центра сменяется его угнетением, вплоть до остановки дыхания. Такая смена фаз может происходить при величинах рCO₂ в диапазоне от 75 до 125 мм рт. ст. и более (что соответствует 10-25% углекислого газа во вдыхаемом воздухе при нормальном атмосферном давлении). В большинстве случаев угнетающее действие гиперкапнии начинает проявляться, когда рCO₂ превышает 90—100 мм рт. ст.

Гиперкапния сочетается со снижением напряжения O_2 в плазме крови и его содержания в эритроцитах, т.е. гипоксемией, приводящей к гипоксии тканей. При гиперкапнии диссоциация оксигемоглобина облегчается, но затрудняется оксигенация крови в легких [31].

К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный материал о влиянии гиперкапнии на терморегуляцию: гиперкапния изменяет теплопродукцию и теплоотдачу. При вдыхании газовой смеси с повышенным содержанием CO_2 отмечается снижение температуры тела. Так, например, вдыхание в течение часа газовой смеси, содержащей 5% CO_2 , вызывало у кроликов снижение ректальной температуры на $0,5^\circ C$, при 10% CO_2 - на $1,2^\circ C$, при 20% CO_2 и 27% CO_2 , - на $1,6^\circ C$ [32].

На основании экспериментальных данных И. С. Репин и другие авторы пришли к заключению, что наблюдаемое при гиперкапнии нарушение терморегуляции обусловливается действием углекислоты на терморегулирующие структуры гипоталамуса [33]. Уменьшение теплопродукции и снижение температуры тела, возникающие при гиперкапнии, легко обратимы даже при значительной гипотермии. Учитывая эту особенность действия CO_2 П. И. Бахметьев еще в 1918 г. предложил воспользоваться для создания «замедленной жизни» у человека. С тех пор вопрос об использовании CO_2 для создания глубокой гипотермии привлекает внимание теоретиков и клиницистов [3].

Нервная система. Более ста лет назад в опытах на животных было установлено, что вдыхание газовых смесей с большим содержанием CO_2 , оказывает наркотическое действие [23]. Депрессивное действие CO_2 на ЦНС проявляется понижением возбудимости спинномозговых центров, замедлением проведения возбуждения по нервным волокнам, повышением порога судорожной активности и пр. Вдыхание смеси с 10% CO_2 , вызывает у людей состояние оглушенности. При более высоких концентрациях возникает двигательное возбуждение с судорогами и потеря сознания.

Возбуждение некоторых отделов ЦНС, наблюдаемое при умеренной гиперкапнии, связано с усиленной афферентацией от периферических рецепторных образований, вследствие нарушения гомеостаза. На ЭЭГ при

этом отмечается реакция десинхронизации. Нельзя, однако, исключить и возможность кратковременного повышения возбудимости нейронов в результате непосредственного деполяризующего действия гиперкапнии.

Характер эффекта CO_2 , во многом обусловлен величиной pCO_2 артериальной крови и длительности его влияния. Например, через короткий отрезок времени после начала дыхания смесью с 6-7% CO_2 импульсная активность нейронов вазомоторных структур возрастает; однако при длительном дыхании данной смесью эта активность понижается. При дыхании газовой смесью, содержащей 15-20% CO_2 , происходит нарушение реципрокной координационной связи между инспираторными и экспираторными нейронами: наблюдается усиление импульсации как тех, так и других. Первоначальное усиление импульсации сменяется постепенным её угнетением [32].

Таким образом, в реакции нервной системы на CO_2 можно выделить две фазы: фазу возбуждения и фазу угнетения. Чем выше концентрация CO_2 , во вдыхаемом воздухе и чем чувствительнее объект к CO_2 , тем короче первая фаза и тем продолжительнее вторая.

2. Роль эндогенного диоксида углерода в процессах функционирования организма

Диоксид углерода долгое время рассматривался в качестве конечного продукта метаболизма, оказывающего вредное воздействие на организм млекопитающих. Во второй половине XIX века было установлено, что CO_2 – важный продукт обмена, необходимый для нормальной жизнедеятельности организма [1]. В начале XX века J. Haldane (1927) создал теорию гуморальной регуляции, согласно которой основным возбудителем дыхательного центра и важнейшим регулятором внешнего дыхания у человека является углекислота [2].

Многочисленными исследованиями последних десятилетий показано, что CO_2 , являясь универсальным регулятором ферментативной активности и свободнорадикального гомеостаза, способен модулировать многие

биохимические процессы в тканях и физиологические функции организма в целом.

В соответствии с концепцией А. Когана с соавт. (2006), единая система физико-химической (газовой) регуляции биологических процессов (действующими компонентами этой системы являются как молекулы газов, так и их производные радикальной и нерадикальной природы: CO_2 , активные формы кислорода, оксид азота и пероксинитрит), модулирует нейроэндокринные и обменные процессы в организме человека. Между всеми компонентами системы физико-химической регуляции существует тесная взаимосвязь: они продуцируются в одних и тех же клеточных органеллах, взаимно влияют на синтез и активность друг друга.

Вместе с тем CO_2 в этой системе принадлежит уникальная роль - эндогенный диоксид углерода непрерывно образуется при обмене веществ в тканях всех органов, в то время как продукция NO и активные формы кислорода (АФК) – процесс строго контролируемый, - обусловленная, в частности, его «антиоксидантным» действием. Диоксид углерода, в отличие от NO и АФК, не является медиатором патологических процессов и не оказывает цитотоксического действия. Более того, CO_2 вызывает каталитический распад образующегося пероксинитрита на короткоживущие интермедиаты, тем самым снижая не только концентрацию пероксинитрита и супероксида, но и устраняя избыточное количество NO, уменьшая их токсическое действие. Диоксид углерода снижает также уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α во внутренних органах и IL-6 в плазме крови), оказывает выраженное ингибирующее влияние на генерацию активных форм кислорода [3].

Эндогенная продукция диоксида углерода и его транспорт кровью. Диоксид углерода является конечным продуктом окислительного метаболизма в клетках, переносится кровью к легким и удаляется через них во внешнюю среду.

Суточное образование CO_2 в процессе обмена веществ в организме человека может достигать 4 тыс. литров. Взрослый человек в состоянии покоя

выделяет за час около 12 л CO_2 . Во время интенсивной мышечной работы количество выделяемого CO_2 увеличивается в 8 – 10 раз [3].

Диоксид углерода способен транспортироваться как в физически растворенном виде, так и в составе химических соединений (угольной кислоты, карбоната и бикарбонатов). Направления химических реакций, протекающих в процессе переноса CO_2 кровью, схематично представлены на рис. 2-3.

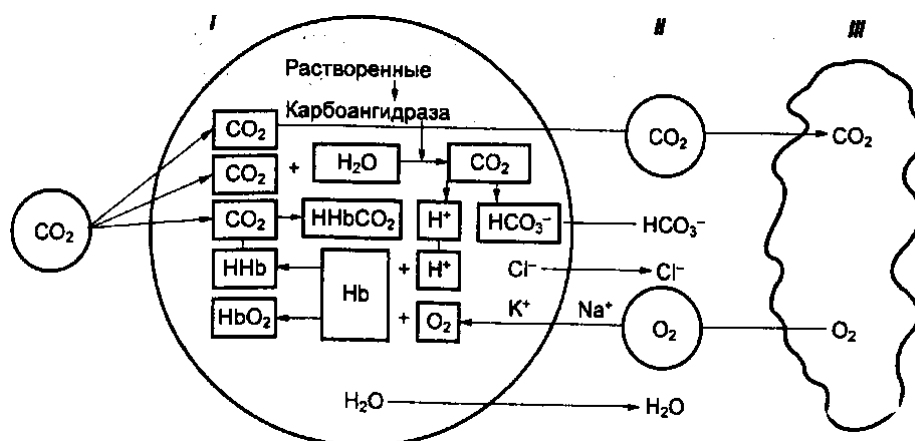


Рис. 2. Химические реакции, протекающие в процессе обмена кислородом и углекислым газом между эритроцитом (I), плазмой (II) и легочной альвеолой (III)

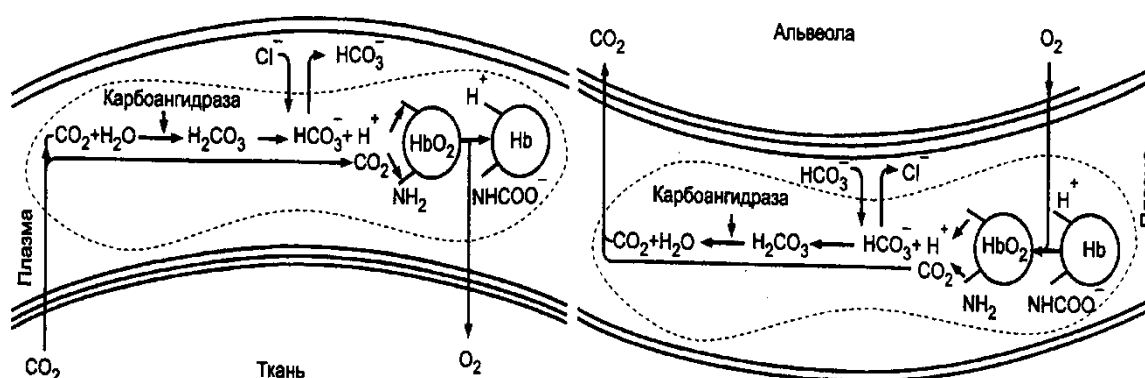


Рис. 3. Химические реакции в эритроцитах при газообмене в тканях (слева) и легких (справа)

Движение CO_2 в организме обеспечивается градиентом давления этого газа и зависит от его диффузионной способности. Диффузионная способность CO_2 в 30 раз превышает диффузионную способность O_2 . Содержание CO_2 в крови отражает баланс между количеством образующегося CO_2 и выделяемого легкими.

В норме $p\text{CO}_2$, как уже отмечалось выше, равно 35—45 мм рт. ст. Наибольшее $p\text{CO}_2$ наблюдается в тканях, где происходит его образование. Благодаря градиенту давления, CO_2 , образующийся в тканях, поступает в кровеносные капилляры, затем диффундирует внутрь эритроцитов, где под влиянием фермента карбоангидразы (КА) в реакции гидратации превращается в угольную кислоту, которая тут же диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- :



Накопление в эритроцитах HCO_3^- приводит к тому, что между его внутренней средой и плазмой крови создается диффузионный градиент. Ионы HCO_3^- могут двигаться по этому градиенту лишь в том случае, если при этом не нарушается равновесное распределение электрических зарядов. Поэтому одновременно с выходом каждого иона HCO_3^- должен происходить либо выход из эритроцита одного катиона, либо вход одного аниона. Поскольку мембрана эритроцита практически непроницаема для катионов, но сравнительно легко пропускает небольшие анионы, в обмен на HCO_3^- в эритроцит поступают ионы Cl^- . Этот обменный процесс называют хлоридным сдвигом (сдвигом Хамбургера).

По мере поступления CO_2 , в эритроците образуются не только ионы HCO_3^- , но и ионы H^+ . Однако это не приводит к существенным сдвигам pH внутри эритроцита, что обусловлено, в частности, особыми свойствами гемоглобина. Гемоглобин (Hb), будучи амфолитом, обладает значительно буферной емкостью. Кроме того, по сравнению с оксигемоглобином у восстановленного Hb более слабые кислотные свойства, поэтому он может присоединять дополнительное количество ионов H^+ .

Диоксид углерода способен связываться также путем непосредственного присоединения к аминок группам белкового компонента Hb.

Соединение гемоглобина с углекислым газом называется карбогемоглобином (HbCO_2). В норме содержание данного вида гемоглобина составляет 15 – 20%.

Ионы HCO_3^- , диффундирующие в плазму крови, образуют бикарбонат натрия (NaHCO_3), который при поступлении крови в легкие, как и ионы HCO_3^- содержащиеся в эритроцитах (в том числе в составе бикарбоната калия - KHCO_3), диссоциируют с образованием CO_2 .

Парциальное давление CO_2 в венозной крови на 6-7 мм. рт. ст. больше, чем в альвеолярном воздухе, благодаря чему CO_2 переходит из венозной крови в альвеолярный воздух. В целом 1 л венозной крови поглощает примерно 1,8 ммоль CO_2 . Около 10% находится в виде карбоаминовой связи с гемоглобином; 35% транспортируется в виде бикарбоната в эритроцитах; оставшиеся 55% - в виде солей угольной кислоты в плазме. При прохождении крови через легкие CO_2 высвобождается из этих форм в таком же соотношении [22].

Карбогемоглобин диссоциирует в легочных капиллярах на гемоглобин и свободный CO_2 , который удаляется с выдыхаемым воздухом.

Освобождению CO_2 из связи с гемоглобином способствует превращение последнего в оксигемоглобин. Оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем H_2CO_3 . Вследствие этого он способен вступать в реакцию с бикарбонатами и вытеснять угольную кислоту, которая распадается на CO_2 и воду.

Диоксид углерода и внешнее дыхание. В соответствии с теорией гуморальной регуляции J. Haldane (1927) и концепцией Н. Winterstein (1955) внешнее дыхание регулируется рН крови, при этом непосредственным регулятором является pCO_2 [34].

Повышение pCO_2 артериальной крови усиливает возбуждение дыхательного центра; следствием этого является увеличение легочной вентиляции и выделения CO_2 через легкие, что ведет к снижению и нормализации pCO_2 в артериальной крови и в альвеолярном воздухе.

При гипокапнии возбуждение дыхательного центра ослабевает, что приводит к уменьшению легочной вентиляции и выделения CO_2 . Это способствует нормализации легочной вентиляции и уровня pCO_2 в

артериальной крови. Увеличение вентиляции легких при гиперкапнии наблюдается у всех людей и высших животных. Индивидуальные колебания степени увеличения легочной вентиляции в ответ на дыхание одной и той же газовой смесью с повышенным содержанием CO_2 зависят от индивидуальной чувствительности дыхательных нейронов к углекислоте при разных состояниях. Так, например, высокая температура внешней среды понижает чувствительность дыхательного центра к CO_2 ; в процессе акклиматизации к пониженному атмосферному давлению чувствительность дыхательного центра к CO_2 повышается.

Как уже отмечалось выше, минутный объем дыхания (МОД) во многом определяется напряжением CO_2 в артериальной крови. При повышении $p\text{CO}_2$ от 40 до 60 мм рт. ст. МОД возрастает с 7 л/мин примерно до 65 л/мин (рис. 4. А), что сопровождается субъективным чувством одышки (диспноэ). При дальнейшем повышении напряжения CO_2 вентиляция легких снижается за счет тормозящего действия двуокси углерода на респираторные нейроны [31].

От напряжения CO_2 зависит действие и других химических факторов (напряжение кислорода, значение $p\text{H}$ артериальной крови), влияющих на вентиляцию легких.

На рис. 4.Б. представлена зависимость минутного объема дыхания (МОД) от $p\text{H}$ крови. При снижении $p\text{H}$ артериальной крови по сравнению с нормальным уровнем (7,4) вентиляция легких увеличивается. Уменьшение $p\text{H}$ на 0,1 приводит к увеличению вентиляции примерно на 2 л/мин. Такое относительно небольшое увеличение вентиляции обусловлено взаимодействием двух факторов, «стимулирующих дыхание», - $p\text{H}$ и $p_a\text{CO}_2$. Если бы при сдвигах $p\text{H}$ напряжение CO_2 оставалось постоянным, МОД изменялся бы в гораздо большей степени. В качестве примера приведена зависимость минутного объема дыхания от $p\text{H}$ при постоянном $p_a\text{CO}_2$ на уровне 40 мм рт. ст. (рис. 4.Б.). Однако в естественных условиях увеличение

вентиляции легких, возникающее при снижении pH , приводит к более быстрому удалению CO_2 и, как следствие, - к падению p_aCO_2 , т.е. одновременно с усилением стимулирующего эффекта pH снижается стимулирующее влияние CO_2 .

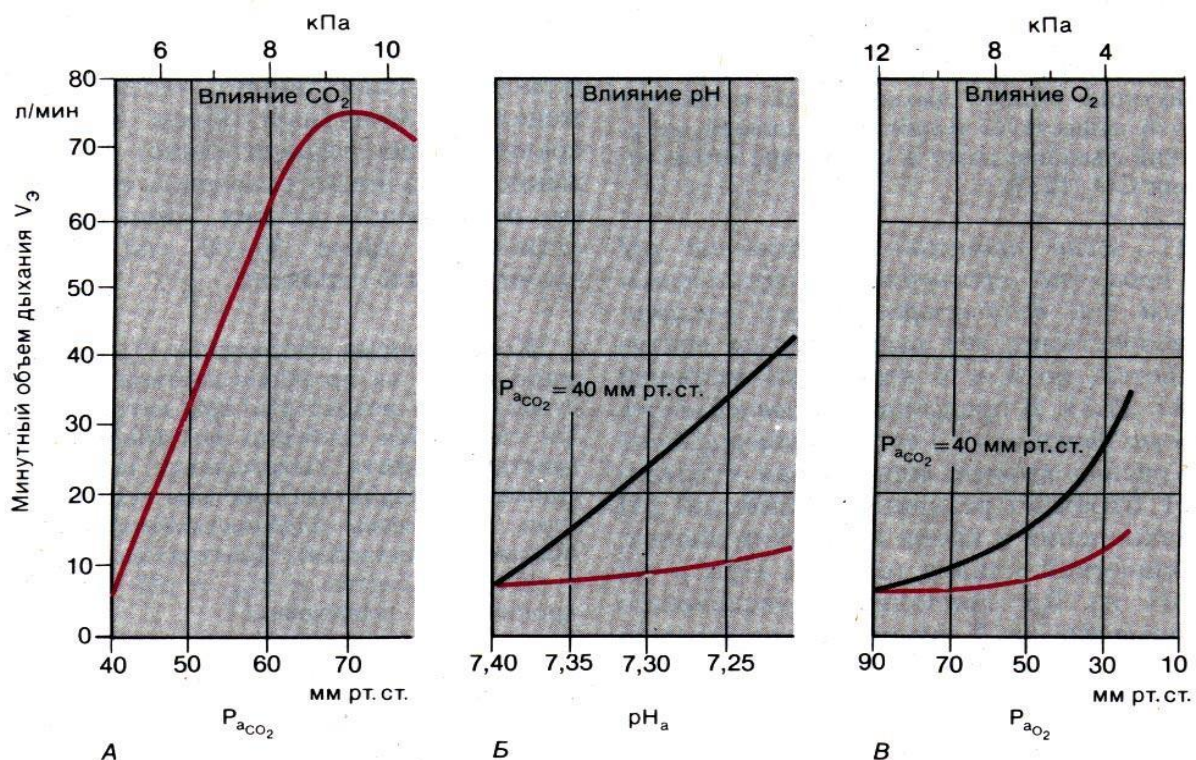
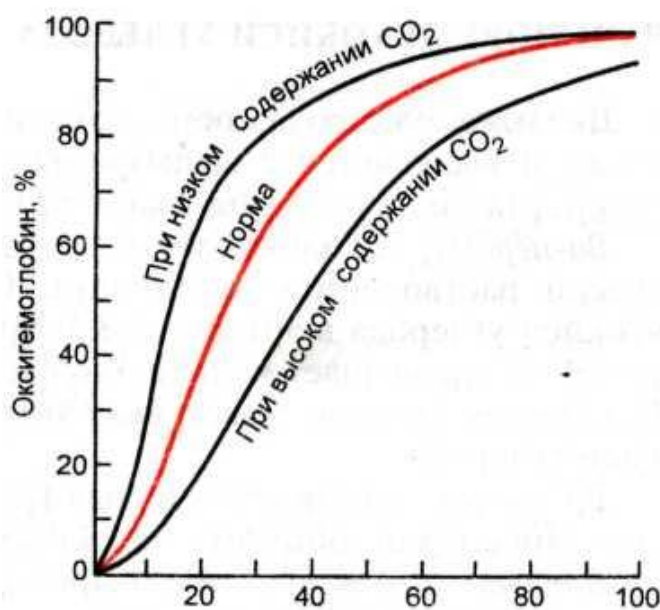


Рис. 4. Зависимость минутного объема дыхания от напряжения CO_2 и O_2 (p_aCO_2 и p_aO_2) и pH артериальной крови

На рис. 4.В приведены кривые зависимости МОД от напряжения кислорода в артериальной крови. Снижение p_aO_2 (гипоксемия) сопровождается увеличением вентиляции легких. Приведенная кривая, отражающая влияние на вентиляцию только напряжения p_aO_2 , относится к условиям постоянного напряжения pCO_2 (p_aCO_2 40 мм рт. ст.). В естественных же условиях влияние напряжения кислорода и двуокси углерода взаимосвязаны. При увеличении вентиляции легких, обусловленном недостатком кислорода, напряжение p_aCO_2 падает, его стимулирующее действие на дыхание уменьшается, а МОД повышается сравнительно незначительно.

Содержание CO_2 в крови оказывает влияние и на связь гемоглобина с кислородом, а, следовательно, и на обмен кислорода в тканях и легких. На рис. 5 приведена кривая диссоциации оксигемоглобина, отражающая зависимость между напряжением кислорода в артериальной крови и насыщением гемоглобина кислородом, в зависимости от содержания диоксида углерода.

Следует отметить, что помимо содержания CO_2 в крови, на сдвиг кривой диссоциации оказывают влияние рН крови, температурный фактор, содержание в эритроцитах 2,3 дифосфоглицерата. Так, в частности, в периферических тканях с относительно низким значением рН и высокой концентрацией CO_2 сродство гемоглобина к кислороду падает. В лёгочных капиллярах выделение CO_2 и сопутствующее ему повышение рН крови приводит к увеличению сродства гемоглобина к кислороду (эффект Вериге-Бора).



**Рис. 5. Кривая диссоциации оксигемоглобина
в зависимости от содержания CO_2**

Гиперкапния (газовый ацидоз) обычно сочетается со снижением напряжения кислорода в плазме крови и его содержания в эритроцитах, т.е. гипоксемией, приводящей к гипоксии тканей. При гиперкапнии

диссоциация оксигемоглобина облегчается, но затрудняется оксигенация крови в легких.

При гипокапнии (газовый алкалоз) практически не увеличивается переход кислорода из альвеол в кровь, но при этом затрудняется диссоциация оксигемоглобина.

Влияние газов крови и pH на дыхание частично опосредуется периферическими хеморецепторами, сосредоточенными в каротидных тельцах и в параганглиях дуги аорты. Хеморецепторы, расположенные в этих образованиях, возбуждаются при снижении напряжения pO_2 , повышении pCO_2 или уменьшении pH. В экспериментах на животных показано, что влияние кислорода опосредовано исключительно периферическими хеморецепторами [34].

Диоксид углерода вызывает изменение дыхания не только рефлекторно через хеморецепторы каротидных и аортальных зон, но и действуя непосредственно на дыхательный центр. Влияние CO_2 и pH на дыхание опосредовано, главным образом, их действием на особые структуры ствола мозга, обладающие хемо чувствительностью. При этом pCO_2 и pH артериальной крови оказывают неодинаковый эффект на дыхание (см. рис.5), что обусловлено различиями в сопротивлении транспорту CO_2 и ионов H^+ (CO_2 быстро диффундирует из крови в ткани мозга, тогда как ионы H^+ с трудом проникают через биологические мембраны). Данные многочисленных экспериментов свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что центральные нервные структуры, участвующие в регуляции дыхания, чувствительны исключительно к ионам водорода.

Согласно современным представлениям, физиологическое значение CO_2 определяется не только его участием в механизме саморегуляции дыхания, способствующей поддержанию гомеостаза, но и его ролью в обеспечении спонтанной ритмической деятельности дыхательного центра. В экспериментах на изолированном участке ретикулярной формации среднего мозга было установлено, что одни клетки дыхательного центра обнаруживают циклическую импульсную активность, а другие – непрерывную импульсацию с регулярной частотой импульсов. Так, в лаборатории М.Е. Маршака (1969)

было показано, что ритмический характер деятельности дыхательного центра зависит от величины напряжения $p\text{CO}_2$ в артериальной крови [24].

В многочисленных опытах на кошках и у людей установлено, что после искусственной гипервентиляции, вызывающей гипокапнию и временную остановку дыхания - апноэ, импульсация в диафрагмальной мышце и в диафрагмальном нерве теряет свой ритмический характер и становится непрерывной. По данным М.Д. Сидоровской (1966), исследовавшей биопотенциалы дыхательных мышц у больных, более 5 лет находившихся на искусственном дыхании, при гиперкапнии, вызванной вдуванием газовой смеси с 3—6% CO_2 , импульсация в дыхательных мышцах носила фазный характер, а на фоне гипокапнии (при $p\text{CO}_2$ крови 20—25 мм рт. ст. вместо 38—40 мм рт. ст.) - была непрерывная [35].

Обоснованность взглядов на роль гипокапнии в нарушении ритма дыхания и возникновении непрерывной импульсации в дыхательных мышцах и иннервирующих их нейронах подтверждается данными о возникновении при гипокапнии непрерывной импульсной активности инспираторных и экспираторных нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга [32].

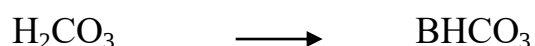
В нормальных условиях между инспираторными и экспираторными нейронами существуют координационные отношения, имеющие строго выраженный реципрокный характер. При гипокапнии, вызванной гипервентиляцией, эти отношения нарушаются. Экспериментальные данные, полученные на животных и у людей, указывают на то, что для спонтанной ритмической деятельности дыхательного центра необходимо определенное напряжение $p\text{CO}_2$, а гипокапния ведет к нарушению дыхательного ритма.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что CO_2 обладает способностью модулировать импульсацию дыхательного центра, обеспечивая ритмическую смену дыхательных фаз и строгие реципрокные отношения между инспираторными и экспираторными составляющими.

В литературе приводятся данные, свидетельствующие о том, что CO_2 не только влияет на модулирование ритма разрядов, возникающих в дыхательных нейронах, но также участвует в генерации разрядов. Так, гиперкапния вызывает усиление импульсной активности дыхательных

нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, а при гипокапнии, вызванной гипервентиляцией, наряду с нарушением ритма дыхания происходит уменьшение электрической активности дыхательных нейронов.

Диоксид углерода и кислотно-основное состояние. Одним из главных условий нормального функционирования организма является постоянство активной реакции крови и тканевых жидкостей. Диоксид углерода играет важную роль в поддержании кислотно-основного состояния (КОС) в организме. Постоянство pH внутренней среды поддерживается наличием в крови буферных систем. Буферными свойствами обладают растворы, содержащие слабую кислоту и одновременно соль этой кислоты. В крови содержатся бикарбонатная, фосфатная, гемоглобиновая и белковая буферные системы. Наиболее мощной буферной системой, играющей основную роль в стабилизации pH в тканях и жидкостях организма, является бикарбонатная система:



Диоксид углерода и обменные процессы в организме. К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о широком спектре влияния эндогенного CO₂ на различные обменные процессы организма. Выяснена его роль в изменении проницаемости клеточных мембран, содержании различных промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот и гликолиза, окислительных и энергетических процессов в клетке, в усилении синтеза важнейших биополимеров тканей животных.

Прежде всего, CO₂ является обязательным субстратом, участвующим в биосинтезе основных органических компонентов организма путем наращивания углеродного скелета ряда субстратов в реакциях карбоксилирования, которые определяют интенсивность анаболизма аминокислот и синтеза биополимеров. Диоксид углерода участвует и в регуляции процессов катаболизма органических веществ и энергетического обмена. При изменении его концентрации в тканях изменяется кинетика реакций декарбоксилирования и карбоксилирования ряда метаболитов цикла

трикарбоновых кислот. Протекание реакций в цикле трикарбоновых кислот полностью зависит от CO_2 , так как четыре из девяти промежуточных членов этого цикла образуются и превращаются с его участием [36].

Особое значение имеет карбоксилирование пировиноградной и фосфоэнолпировиноградной кислот, в результате которого образуется щавелевоуксусная кислота (в отдельных случаях яблочная кислота).

Сдвиг концентраций основных форм CO_2 в тканях существенно изменяет интенсивность окислительного фосфорилирования, гликолиза, глюконеогенеза и обмена аммонийного азота (биосинтеза мочевины и мочевой кислоты, трансаминирования).

Синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, являющихся коферментами многих ферментных систем, также протекает с участием CO_2 , так как в пуриновом кольце шестой, а в пиримидиновом - второй углеродные атомы образуются только с использованием эндогенного диоксида углерода.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что изменение уровня бикарбоната и CO_2 оказывает влияние на различные ферментные системы организмов, стоящих на разных ступенях эволюции, активируя или тормозя катализ, что является одной из важных точек приложения регуляторного влияния CO_2 на обмен веществ и проявление ряда физиологических функций живого организма.

Так еще в 1980 г. Д. А. Мельничук и соавт. показали, что с повышением уровня CO_2 до 20мМ HCO_3^- на 28% снижается активность АТФ-цитрат(про-3S)-лиазы растворимой фракции печени кролика. С дальнейшим повышением концентрации $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ активность фермента тормозится меньше [37].

Наличие в инкубационной среде CO_2 в различных концентрациях по-разному влияет на активность ферментов различных тканей организма. Так, например, активность кристаллического препарата глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из дрожжей увеличивается на 26% с повышением концентрации углекислоты до 20 мМ, а дальнейшее ее возрастание угнетает этот процесс. В противоположность этому активность фермента из печени кролика снижается в присутствии CO_2 в небольших концентрациях. Лактатдегидрогеназа из растворимой фракции печени кролика активируется

на 23% при добавлении в инкубационную смесь 20 мМ HCO_3^- . При дальнейшем добавлении CO_2 активность фермента возвращается к норме. CO_2 в тех же концентрациях практически не изменяет активности кристаллического препарата лактатдегидрогеназы из сердца крупного рогатого скота.

На активность препаратов протеолитических ферментов трипсина и химотрипсина повышение концентрации CO_2 оказывает различное влияние. Скорость гидролиза казеина химотрипсином достоверно не изменяется в среде с 10-50мМ уголекислоты, но в пробе с 60 мМ HCO_3^- , фермент активируется. В то же время активность трипсина стимулируется в наибольшей степени в среде с 40мМ HCO_3^- .

М.А. Тараховский и соавт. (1980) изучали ферментативную активность пентозного цикла и сократительную функцию матки крольчих при изменении уровня CO_2 . Они показали, что добавление в инкубационную среду NaHCO_3 в концентрации 10-40мМ приводило к снижению активности ключевых ферментов окислительной ветви пентозного цикла, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной и 6-фосфоглюконатдегидрогеназной. С увеличением концентрации NaHCO_3 их ферментативная активность снижалась. Подобная закономерность не была выявлена для активности ферментов неокислительного звена пентозного цикла - рибозо-5-изомеразы, транскетолазы и трансальдолазы [38].

Н.А. Захаренко (1980) установлено, что при повышении уровня HCO_3^- , и CO_2 в крови карпа с 13,4 до 18,0мМ/л и постоянном значении pH происходит увеличение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, аспартатаминотрансферазы - в ткани печени, а также глутаминазы - в печени и почках. С возрастанием концентрации HCO_3^- и CO_2 в крови до 20,6 мМ/л аспартатаминотрансферазная и глутаминазная активность в печени повышались в большей степени, но аланин- и аспартатаминотрансферазная активность в сыворотке крови снижались. С увеличением концентрации HCO_3^- и CO_2 , в воде аквариумов до 18,0 и 20,6 мМ/л глутаминазная активность в тканях печени рыб повышалась соответственно на 45 и 86 %, а почек - на 40 и 38 % по сравнению с контролем. Активация

аминотрансферазы, по-видимому, отражалась на интенсивности аминирования и дезаминирования, о чем свидетельствовало повышение содержания кетокислот и аминокислот у рыб с более высоким (18 мМ/л) уровнем CO_2 в крови по сравнению с контролем (13мМ/л) [39].

Н.И. Коцарь и В. Д. Романенко (1980) исследовали карбоангидразную активность в эритроцитах и тканях жабр и почек карпа при экзогенной гиперкапнии, вызванной повышением уровня растворенного CO_2 в воде. Анализ полученных результатов свидетельствует, что в процессе компенсации сдвигов КОС под влиянием гиперкапнии карбоангидразная активность в различных тканях рыб изменяется неодинаково. С повышением уровня CO_2 с 0,16 до 1,1 мМ она возрастает только в эритроцитах (повышение определяется выраженностью гиперкапнии независимо от её длительности) [40].

Диоксид углерода и генерация супероксидных радикалов, окисление и фосфорилирование в митохондриях.

Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что CO_2 , ингибируя генерацию супероксидного радикала митохондрий, повышает сопряженность процессов окисления и фосфорилирования, т.е. оказывает действие, противоположное эффекту, вызываемому избытком кислорода, и выступает как естественный антиоксидант, способный поддерживать кислородный свободнорадикальный гомеостаз в этих органеллах.

При исследовании действия CO_2 на генерацию супероксидного радикала митохондрий печени мышей, подвергнутых воздействию газовой смеси, содержащей 8,2% CO_2 , показало, что CO_2 ингибирует НАДФ Н-стимулируемую генерацию супероксидных радикалов при прямом контакте с митохондриями в 3,2 раза, причем степень ингибирования близка к аналогичной в опытах на клетках. Этот эффект сохранялся и при воздействии CO_2 на целостный организм. После вдыхания животными газовой смеси с 8,2% или с 16,4% CO_2 , в течение 50 мин НАДФ Н-стимулируемая генерация супероксидных радикалов митохондрий снижалась по сравнению с контролем соответственно в 1,94 и в 2,03 раза. Степень угнетения диоксидом углерода (8,2%) генерации супероксидных радикалов на изолированных клетках

биооптатов печени и печеночных митохондрий были близки между собой (соответственно в 3,3 и 3,2 раза), что дает основание полагать, что ингибирующее влияние CO_2 на генерацию супероксидного радикала клетками реализуется посредством воздействия на митохондрии [3].

Н. Zhang et al. (1997) показано, что CO_2 , катализирует распад пероксинитрита, являющегося мощным оксидантом, образующимся *in vivo* в результате взаимодействия супероксида с оксидом азота, и оказывающего влияние на широкий круг биологических мишеней, являясь медиатором повреждения клеток и тканей при различных патологических состояниях [41].

N. Romero et al. (1999) изучали влияние физиологических концентраций CO_2 на диффузию пероксинитрита в эритроциты и установили, что диоксид углерода ингибировал окисление внутриэритроцитарного оксигемоглобина добавленным извне пероксинитритом. Поэтому в присутствии физиологических концентраций бикарбоната только ограниченное количество биомишеней реагируют непосредственно с пероксинитритом [42].

По данным Н. Botti et al. (2004) диоксид углерода (1,2мМ) ингибировал опосредованное пероксинитритом окисление а-токоферола и липопротеидов низкой плотности [43]. F. Ferroni et al. (2004) также отмечали, что в присутствии бикарбоната уменьшалось окисление липопротеидов низкой плотности, в то время как окисление триптофана и образование 3-нитротирозина увеличивалось [44].

Учитывая тот факт, что интермедиаты свободнорадикальных реакций вызывают разобщение окислительного фосфорилирования, а CO_2 является ингибитором генерации супероксидных радикалов, Коганом А.Х., и соавт. (2006) проведены эксперименты на митохондриях печени мышей, подвергнутых воздействию умеренных доз CO_2 (8,2%, $p\text{CO}_2$ 60 мм рт. ст.), с целью оценки его способности повышать сопряженность дыхания и фосфорилирования. Полученные результаты подтвердили, что углекислый газ действительно повышает степень сопряженности дыхания и фосфорилирования и увеличивает скорость последнего. Показано, что под влиянием CO_2 снижается количество кислорода, используемого на фосфорилирование одной и той же порции добавленного АДФ, то есть

расходование кислорода становилось более экономным. Коэффициент эффективности фосфорилирования увеличивался в 1,55. Время фосфорилирования добавленного АДФ снижалось в 1,65 раза, а скорость фосфорилирования при этом увеличивается в 1,36 раза [3].

Результаты исследований влияния гиперкапнической среды на тканевое дыхание и фосфорилирование в гомогенатах коры головного мозга и печени крыс свидетельствуют, что после 30-минутного пребывания крыс в газовой среде, содержащей 18-19% CO₂, в ткани мозга повышалась интенсивность фосфорилирования по сравнению с контролем. При этом у высокоустойчивых к гипоксии крыс увеличение энергетической эффективности окисления в ткани мозга достигалось при меньшем потреблении кислорода, чем у низкоустойчивых животных [45].

Диоксид углерода и развитие адаптации к различным воздействиям. В литературе имеются многочисленные данные о том, что добавление углекислоты к вдыхаемой газовой смеси повышает устойчивость организма к гипоксии и физическому напряжению. Еще в 1949 г. в опытах на мышах И. Петровым было показано, что в условиях острой гипоксии, когда мыши вдыхали смесь с 2,5% кислорода, средняя продолжительность их жизни составлял 39 минут, а у мышей, которые вдыхали газовую смесь с 2,5% кислорода и 1,5 % углекислого газа, средняя продолжительность жизни составляла 57,7 мин. Характерно, что животные в условиях острой гипоксии становились вялыми, неподвижными; при вдыхании той же гипоксической смеси (2,5% кислорода), но с прибавлением CO₂ отмечалось выраженное возбуждение. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что добавление углекислого газа (1,5—2%) к газовой смеси с низким содержанием кислорода «заметно облегчает течение кислородного голодания» [46].

Н.А. Агаджанян и А.В. Сергиенко (1970) изучали переносимость острой гипоксии после пребывания животных и человека в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа (рСО₂ 22,8; 30,4; 38 и 45 мм рт. ст.) в течение 5 суток. При повышении парциального давления углекислого газа в барокамере до 22,8-30,4 мм рт. ст. увеличивалось резервное время на

«высоте» 7500 м. Высотная устойчивость после воздействия гиперкапнии у всех обследуемых была лучше, чем до эксперимента. Дальнейшее повышение $p\text{CO}_2$ в камере до 38 мм рт. ст. и более вызывало у обследуемых резкое понижение высотной устойчивости и глубокие нарушения функций организма. Наиболее значительное снижение высотной устойчивости (с 50 до 3 мин) наблюдалось при $p\text{CO}_2$ в камере на уровне 45 мм рт. ст. Авторы показали, что до определенного уровня гиперкапния в сочетании с гипоксией оказывает на организм стимулирующее влияние. Усиление в этих условиях реакции со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы улучшает оксигенацию крови и предотвращает негативные эффекты гипоксии. Повышение $p\text{CO}_2$ облегчает переход кислорода из крови в ткани и уменьшает его потребление [47].

Н.К. Хитров и соавт. (1986) исследуя механизмы действия CO_2 на адаптацию к физическому напряжению и возможность использования этого газа для оптимизации адаптационных процессов, показали, что прирост максимальной работоспособности у крыс после 2 месяцев тренировки (плавание) в условиях гиперкапнии (4% CO_2) был значительно выше, чем в условиях нормокапнии. При увеличении продолжительности тренировки в условиях гиперкапнии до 3 мес, работоспособность крыс не повышалась, а несколько снижалась по сравнению с предыдущим периодом исследования, но все же была выше, чем в условиях нормокапнии. Авторы пришли к выводу, что в условиях гиперкапнии действующими факторами являлись молекулярный CO_2 и HCO_3^- [48].

3. Механизмы токсичности и патогенез отравлений диоксидом углерода

Вдыхаемый с атмосферным воздухом диоксид углерода транспортируется в альвеолы легких в результате конвективных (биомеханических) механизмов в дыхательных путях и диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану в плазму, а оттуда – в эритроциты и другие ткани. Диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит в соответствии с законом Фика, (согласно которому скорость

переноса газа через мембрану прямо пропорциональна разнице его парциальных давлений по обе стороны мембраны), и диффузионной способности легких, (которая, в свою очередь, зависит от растворимости газа, его молекулярной массы и др. факторов). В норме диффузионная способность легких для O_2 составляет 15 мл/мин/мм рт. ст., а для CO_2 – около 300 мл/мин/мм рт. ст. Таким образом, диффузия CO_2 через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит в 20 раз легче, чем кислорода [22].

К факторам, контролирующим поглощение CO_2 , относятся как факторы, оказывающие влияние на доставку вдыхаемого воздуха к альвеолам, так и факторы, влияющие на его диффузионную способность («диффузионное давление» - разница в напряжении газа в альвеолярном воздухе и крови легочной артерии», «диффузионная константа» - количество газа, проходящего в единицу времени в кровь при разнице давления CO_2 в 1 мм между альвеолярным воздухом и кровью).

При рассмотрении патогенетических механизмов токсического действия CO_2 , следует отметить, что процесс поглощения как кислорода, так и диоксида углерода через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит посредством диффузии, которая осуществляется в два этапа. На первом этапе диффузионный перенос газов происходит через аэрогематический барьер, на втором - происходит связывание газов в крови легочных капилляров. Газы, поступающие при вдыхании атмосферного воздуха транспортируются в физически растворенном и химически связанном состояниях.

В отличие от транспорта кислорода, CO_2 транспортируется кровью тремя способами [22]:

- также, как и кислород, диоксид углерода переносится в физически растворенном состоянии (содержание физически растворенной углекислоты в артериальной крови составляет 0,026 мл CO_2 на 1 мл крови, что в 9 раз больше растворенного кислорода, что, в свою очередь, обусловлено более высоким коэффициентом растворения диоксида углерода);
- в виде химического соединения с гемоглобином (карбогемоглобином);
- в виде карбонатов – кислых солей угольной кислоты.

Хотя CO_2 не метаболизируется в обычном смысле этого термина, диоксид углерода претерпевает химические изменения в кровотоке. В частности, его транспорт в крови напоминает метаболизм в том смысле, что естественная реакция гидратации (которая превращает CO_2 в H_2CO_3) ферментативно катализируется карбоангидразой в эритроцитах, причем H^+ и HCO_3^- конечные продукты.

Направления химических реакций в процессе транспортировки и обмена кислорода и диоксида углерода в тканях, факторы, определяющие кривые диссоциации оксигемоглобина и уголекислоты, влияние CO_2 на кислотно-основное состояние и модуляцию механизмов внешнего дыхания и других функций организма в условиях нормального функционирования организма рассмотрены выше (гл. 2).

Повышение парциального давления диоксида углерода во вдыхаемом воздухе запускает каскад компенсаторно-приспособительных реакций, при продолжающемся воздействии CO_2 , сменяющихся типовыми патологическими состояниями, обусловленными гиперкапнией и сопровождающей ее гипоксимией, приводящей к гипоксии тканей.

Влияние гиперкапнии на организм зависит от скорости, продолжительности и степени повышения концентрации CO_2 в крови и тканях. При нарастании содержания диоксида углерода в организме происходят сдвиги физико-химического состава внутренней среды, обмена веществ и нарушение многих физиологических процессов.

Повышение содержания CO_2 в крови сопровождается перераспределением ионных градиентов на клеточных мембранах (например, ионы Cl^- перемещаются в эритроциты, ионы K^+ из клеток переходят в плазму), сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (что, в свою очередь приводит к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду и снижению насыщения кислородом артериальной крови, несмотря на его нормальное парциальное давление в альвеолярном воздухе).

В свою очередь, развивающиеся изменения в соотношении химически связанного и растворенного CO_2 за счет увеличения последнего влечет за собой падение артериовенозной разницы по CO_2 . В результате затрудняется

образование оксигемоглобина, угнетается тканевое дыхание и снижается активность окислительных ферментов, что приводит к гиперкапнической гипоксии и нарастанию метаболического ацидоза.

В условиях гиперкапнической гипоксии изменяются все виды обмена: ферментативный, углеводный, белковый, минеральный. Падает активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы различных тканей, уменьшается скорость синтеза гликогена в мышцах и печени, увеличивается концентрация молочной и пировиноградной кислот в крови и спинномозговой жидкости, а также остаточный азот печени.

В начальных стадиях умеренной гиперкапнии (при содержании CO_2 во вдыхаемом воздухе в пределах 3 – 6%) потребление организмом O_2 повышается, что, в частности, связано с реакциями химической терморегуляции, направленными на компенсацию увеличенных под влиянием диоксида углерода тепловых потерь организма. При отравлении диоксидом углерода обычно наблюдается падение температуры тела, возникающее в основном за счет увеличения теплоотдачи; однако считается, что значительная гиперкапния приводит к расстройству всей системы терморегуляции за счет угнетающего действия CO_2 на терморегулирующие структуры гипоталамуса (см. гл. 2.).

При выраженной гиперкапнии потребление организмом кислорода снижается с самого начала ее развития, что обусловлено нейроэндокринными регуляторными механизмами и непосредственным влиянием повышенного содержания CO_2 на метаболические процессы [49].

В начальный период вдыхания воздуха с повышенным парциальным давлением CO_2 образующиеся в избытке кислые радикалы нейтрализуются буферными системами крови (гидрокарбонатной, фосфатной, белковой и гемоглобиновой). Однако имеющийся в организме щелочной резерв не способен нейтрализовать увеличившееся количество CO_2 , в результате чего включаются физиологические компенсаторные механизмы: гипервентиляция, усиление работы сердца и почек по реабсорбции натрия. По мере истощения щелочного резерва до критического уровня уменьшается рН крови.

То есть гиперкапния закономерно приводит к газовому (дыхательному) ацидозу (увеличение растворенного в крови CO_2 , влечет за собой изменение концентрации бикарбонатов со сдвигом рН крови в кислую сторону), который в значительной мере определяет общую патофизиологическую картину при отравлении диоксидом углерода.

В условиях гипоксии усиливается доля гликолитических реакций в метаболизме, что проявляется избытком недоокисленных продуктов, молочной, α -кетоглутаровой и пировиноградной кислот. В клетках развиваются тяжелые типовые нарушения биохимических процессов. Следствием протеолитических процессов является аутолиз клеточных компонентов и гибель клетки.

Важное значение в патогенезе токсического действия CO_2 на организм имеют реакции на гиперкапнию со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, которые в этих условиях выступают в роли «критических органов-мишеней» (см. гл.1.).

Гиперкапния оказывает выраженное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы. При умеренном повышении содержания CO_2 изменения связаны с усилением венозного притока к сердцу, увеличением систолического объема в результате повышения тонуса вен и скелетной мускулатуры, перераспределением кровотока. Значительно увеличивается мозговой и коронарный кровоток, может возрасти кровоснабжение почек (при небольшом повышении CO_2 незначительно повышает почечный кровоток и клубочковая фильтрация - выделение мочи немного увеличивается; при высоком pCO_2 в связи с сокращением приводящих артериол в клубочках количество мочи, выделяемой почками, уменьшается вплоть до олигурии, вазоконстрикция в этом случае является следствием ацидоза) и печени (высокий уровень CO_2 в портальной венозной циркуляции вызывает снижение портального венозного кровотока); несколько снижается кровоснабжение скелетных мышц.

При дыхании гиперкапнической смесью в компенсаторный период увеличивается количество эритроцитов, активируется эритропоэтическая функция костного мозга, отмечается лейкоцитоз. В период декомпенсации

наступает увеличение вязкости крови и снижение осмотической стойкости эритроцитов.

Резко выраженная гиперкапния приводит к нарушениям в проводящей системе сердца, падению тонуса периферических сосудов и артериальной гипотензии, переходящей в коллапс.

Механизмы изменений гемодинамики при гиперкапнии определяются центральными и местными эффектами повышенных концентраций CO_2 , ионов водорода, а в ряде случаев и сопутствующей гипоксией.

В сердечной мышце формируется отек, дистрофия и некроз мышечных волокон. Со стороны легких отмечается альвеолярная эмфизема и отек.

На нервную систему гиперкапния оказывает преимущественно депрессивное действие: понижается возбудимость спинномозговых центров, замедляется проведение возбуждения по нервным волокнам, повышается порог судорожных реакций и др.

Возбуждение некоторых отделов ЦНС, наблюдаемое при умеренной гиперкапнии, связано с усиленной афферентацией от периферических рецепторных образований, раздражаемых физико-химическими сдвигами внутренней среды. Нельзя, однако, исключить и возможность кратковременного повышения возбудимости нейронов в результате непосредственного деполяризующего действия гиперкапнии.

ЦНС формирует комплекс ответных защитно-приспособительных реакций, направленных на экстренную ликвидацию повышенного содержания CO_2 в крови, предотвращение его неблагоприятного воздействия на нервные клетки. Наиболее чувствительна к гиперкапнии кора головного мозга. Сравнительно невысокие концентрации CO_2 вызывают кратковременную фазу возбуждения, сменяющуюся торможением (проявляющуюся сонливостью); при более высоких концентрациях (6-10 %) наблюдаются быстрое угнетение функций ЦНС и наркотический сон. В дальнейшем торможение распространяется на подкорковые образования мозга и жизненно важные центры продолговатого мозга [49]. Вследствие возбуждения нижележащих отделов ЦНС, освободившихся из-под коркового контроля формируются пароксизмы клонико-тонических судорог.

Наиболее устойчивыми к токсическому действию CO_2 являются сосудодвигательный и дыхательный центры. Возбуждающее действие углекислого газа на дыхательный центр реализуется через специфические рецепторы, расположенные в ретикулярной формации ствола мозга, а также через повышение концентрации ионов H^+ , воспринимаемое каротидными и другими хеморецепторными образованиями. При умеренной гиперкапнии усиленная деятельность дыхательного центра может сохраняться в течение длительного срока. При нарастающей гиперкапнии (соответствующей 10—25% CO_2 во вдыхаемом воздухе при нормальном атмосферном давлении) стимулирующее действие углекислоты прекращается, и первоначальная фаза возбуждения дыхательного центра сменяется его угнетением, вплоть до полного прекращения дыхания.

Деятельность спинного мозга угнетается в последнюю очередь. При этом судороги прекращаются, вслед за чем, в любой момент возможна остановка дыхания и сердечной деятельности. При выведении животного из атмосферы с концентрацией CO_2 порядка 25% после пребывания в ней более суток возможно возобновление пароксизмов тонических и клонических судорог. Этот эффект получил название «обратное действие» или «последствие CO_2 ». Причина таких судорог состоит в перевозбуждении центров спинного мозга, освободившихся от угнетающего действия CO_2 , но не испытывающих еще тормозящего влияния со стороны высших отделов ЦНС, особенно коры головного мозга, которые освобождаются от действия CO_2 позднее спинного мозга.

При апоплектиформном течение интоксикации отравления CO_2 пораженные гибнут вследствие реализации нервно-рефлекторных механизмов, обусловленных реакцией сосудодвигательного и дыхательного центра продолговатого мозга на остро развивающийся метаболический криз.

Замедленная форма течения острого отравления диоксидом углерода, характеризующаяся развернутой клинической картиной интоксикации, формируется в условиях гиперкапнии и гипоксии по типовым сценариям «постгипоксических дисбалансов гомеостаза», включающим растянутую во

времени цепочку нарастающих нарушений метаболических → оксидативных → медиаторных → цитокиновых → некробиотических [50].

В многочисленных исследованиях, как уже отмечалось (см. гл. 1) показана широкая вариабельность толерантности к CO_2 , являющаяся причиной того, что дозозависимые эффекты воздействия как в условиях острой, так и хронической интоксикации не могут быть охарактеризованы одним значением. Данный феномен можно объяснить общим адаптационно-компенсаторным ответом и формированием типовых патологических состояний, обусловленных неспецифическими механизмами пато-и саногенеза. В этих условиях достаточно широко проявляются индивидуальные особенности функционирования организма.

4. Клинические проявления, диагностика, принципы профилактики и оказания экстренной медицинской помощи при отравлении диоксидом углерода

Клинические проявления острой интоксикации диоксидом углерода.

По МКБ-10 отравлению диоксидом углерода присвоен код T59.7 «Токсическое действие других газов, дымов и паров» (X47 – случайное вдыхание газообразных веществ).

Отравления CO_2 фиксируются при превышении его предельно допустимого содержания как в воздухе жилых и административных помещений, так и в производственных условиях (в угольных шахтах, кессонах, барокамерах с нарушенным воздухообменом; при проведении электрогазосварочных работ, выполнении обслуживания смотровых колодцев в водоснабжающих коммуникациях, изготовлении холодильников, карбоната аммония, мочевины, сахара, пива, сухого льда, соды и пр.). Отравления CO_2 встречаются также в анестезиологии при проведении наркоза с использованием лицевых масок у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (из-за возможной задержки выведения CO_2 при подаче O_2 менее 5 л/мин). Отдельно выделяется гиперкапния водолазов.

В научной и научно-популярной периодике приведено большое количество сообщений о случаях острых отравлений CO_2 . Ниже, в качестве

иллюстрации, приводятся описания наиболее типичных случаев отравлений диоксидом углерода.

Так, В.Н. Наумов (2008) приводит описание смертельного случая отравления диоксидом углерода в условиях замкнутого пространства [51].

Клиническая ситуация. Двое рабочих обследовали канализационные колодцы. Один из рабочих при спуске в колодец на уровне примерно 1,5 м от земли потерял сознание и упал на дно колодца. Второй рабочий стал спускаться в колодец с целью извлечения пострадавшего, но почувствовал себя плохо, и поднявшись наверх вызвал спасателей. Прибывшие через 40 мин спасатели извлекли пострадавшего М., 25 лет из колодца, но он уже был мертв. Сотрудники санэпидстанции провели забор проб воздуха из колодца. Результаты анализа показали, что на глубине 3 м содержание CO_2 в воздухе составляло 7,5%, кислорода 10%. На глубине 3,5 м содержание CO_2 было 9%, кислорода 8,6%. Глубина колодца 3,5 м.

Сходный случай острого коллективного отравления в навозохранилище описан С. Zaba et al. (2011) [8].

Клиническая ситуация. Несколько сельскохозяйственных рабочих проводили ремонтные работы в резервуаре для хранения навоза глубиной около 3 м, расположенном в котловане ниже уровня земли. Один из них спустился в резервуар чтобы установить уплотнение на насос, и через некоторое время потерял сознание, упав с третьей ступеньки трапа, ведущего на дно резервуара.

Другие рабочие пытались помочь ему, но также почувствовали себя плохо. В результате - два человека погибли. Троим пострадавшим была оказана медицинская помощь в стационаре, куда они были госпитализированы для наблюдения (при этом никаких изменений, которые могли бы свидетельствовать об остром отравлении не было выявлено). Проведенные посмертные исследования и токсикологические анализы крови не позволили установить непосредственную причину смерти. На вскрытии - пассивная гиперемия внутренних органов, наличие жидкой крови в камерах сердца и кровеносных сосудах, петехии плевры; гистопатологические

исследования образцов внутренних органов не выявили никаких патологических изменений или повреждений).

Токсикологические анализы газов из навозного резервуара показали пониженный уровень кислорода при одновременной высокой концентрации CO_2 (до 14,5%).

Смерть двух рабочих, вызванная плохо насыщенной кислородом атмосферы с высокой концентрацией CO_2 , отнесена к гипоксическому синдрому замкнутого пространства.

Описание молниеносных смертельных случаев двух рабочих, при обследовании ими бетонного колодца канализационной сети в сельской местности, приводят L. Romeo et al. (2002) [12].

Клиническая ситуация. В течение нескольких недель после несчастного случая был проведен анализ состава и концентрации газов внутри скважины и проб органического удобрения, найденного на земле вокруг бетонного колодца. Анализ проб воздуха, отобранных в скважине через 2, 16 и 18 недель после инцидента, показал низкую концентрацию O_2 (диапазон 4,2-9%) и высокую концентрацию CO_2 (диапазон 5,9-12,3%). В бутылках с пробами органического удобрения в разное время инкубации обнаружены высокие концентрации CO_2 (наибольшее значение 25,2%), низкие уровни O_2 (наименьшее значение 0,5%) и незначительные концентрации N_2O (<0,015%), что свидетельствовало о том, что атмосфера внутри бетонного колодца была изменена за счет ферментативных процессов попавшего туда органического удобрения.

Случаи отравлений диоксидом углерода в результате воздействия сухого льда рассмотрены ниже.

Так, S. Srisont et al. (2009) приводит случай смертельного отравления молодого здорового мужчины, спрятавшегося в небольшом пластиковом контейнере размером 1,5 x 1 x 1 м. Через пять минут его обнаружили с выраженными клоническими судорогами. Еще через несколько минут наступила смерть. При осмотре места происшествия в контейнере был обнаружен сухой лед. Результаты вскрытия были ничем не примечательны. Вероятной причиной судорог была интоксикация CO_2 , вызванная сублимацией

сухого льда и сопутствующим вытеснением кислорода из соответствующего объема воздуха [16].

Подобный случай описывает С. Hsieh et al. (2005), как в ходе предвыборной компании, молодой человек по поручению организаторов проведения предвыборной компании спрятаться в деревянном ящике, чтобы потом, согласно разработанному сценарию, незаметно водрузить большой транспарант, находившийся в том же ящике. Прележав на дне ящика 20 минут, куда из 3-дюймовой трубки предварительно был залит сухой лед для создания в последующем спецэффекта, он был обнаружен в синюшном состоянии и без сознания. Врачами скорой помощи, прибывшими через 9 минут, пострадавший был реанимирован с помощью искусственной вентиляции легких и открытого массажа сердца, выполненного хирургом на месте происшествия и направлен в стационар [52].

Клинический случай остановки сердца у пострадавшего после взрыва резервуара с углекислым газом рассматривают в своем сообщении Y. B. Ok et al. (2020).

Врачи скорой медицинской помощи, получив сообщение о взрыве резервуара с углекислым газом, были направлены на место происшествия, где обнаружили двух человек, лежащих на полу без сознания. Была инициирована сердечно-легочная реанимация (СЛР) и один пораженный был направлен в центр неотложной медицинской помощи. Время эвакуации составило около 20 минут. По прибытию были констатированы ЭКГ признаки остановки сердца и продолжена СЛР.

Результаты первичного газового анализа артериальной крови пациента показал следующие результаты: pH - 6,63; pCO_2 - 201,6 мм рт. ст.; pO_2 - 8,9 мм рт. ст.; насыщение капилляров кислородом - 3,0%; содержание бикарбоната - 20,6 ммоль/л.

Рентгенография грудной клетки не выявила поражений легких. Компьютерная томография головного мозга - без признаков острых нарушений.

После искусственной вентиляции лёгких спонтанное кровообращение восстановилось, но по данным ЭКГ-ии зафиксирована фибрилляция

предсердий без заметных изменений сегмента ST. Результаты серийного газового анализа артериальной крови улучшились, в частности, концентрация CO₂ через полчаса восстановилась до уровня нормы.

В дальнейшем на фоне восстановленного кровообращения у пациента зафиксированы судорожные пароксизмы. Результаты ЭЭГ-ии выявили признаки генерализованной эпилепсии. По данным рентгенографии - наличие пневмонии.

На 7 день госпитализации пациент был переведен в другую больницу для оказания поддерживающей терапии [53].

Промышленный инцидент, связанный с непреднамеренным открытием в замкнутой среде контейнера с жидким углекислым газом, повлекший за собой массовое отравление CO₂, рассматривается в сообщении P. Halpern et al. (2004).

Группа рабочих подверглась воздействию переменных и недокументированных, но достаточно высоких концентраций CO₂ на заводе по производству льда, когда выпускной клапан грузовика, содержащего жидкий углекислый газ, был выбит в закрытой среде. Все содержимое контейнера объемом ~ 10 м³ было выброшено в помещение размером ~ 10×20×4 м. Большинство рабочих подверглось воздействию CO₂ в течение нескольких секунд (до 1 минуты), прежде чем успели покинули зону аварии.

25 пострадавших (24 мужчины, 1 женщина; средний возраст 39,6 лет - в диапазоне от 19 до 76 лет) через 10-30 минут после инцидента были доставлены в отделение скорой помощи. Симптомы отравления включали: одышку (64%), головокружение (28%), кашель (12%), боль в груди (12%), головную боль (8%).

Трое (12%) пациентов потеряли сознание на месте происшествия, у 1 из них наблюдались судороги. У пяти (20%) пациентов при поступлении отмечалась тахикардия более 100 уд/мин, у 1 пациента (4%) - систолическое АД менее 100 мм рт. ст., а также фибрилляция предсердий при 150 уд/мин.

ЭКГ (n=15) в течение 30 мин после поступления выявила изменения сегмента ST и фибрилляцию предсердий у 2 пациентов и инфаркт миокарда у 1 пациента.

Рентгенограммы грудной клетки в течение часа после поступления (n=22) выявили диффузные или пятнистые альвеолярные узоры, соответствующие пневмониту у 6, и отек легких у 2 пациентов.

Газовой состав артериальной крови был исследован у 8 пациентов (все получали оксигенотерапию - от 40 до 95% кислорода): в одном случае результат был в пределах физиологической нормы (среднее рН арт. крови - 7.26); у 6 пациентов выявлен респираторный и в 1 случае - метаболический ацидоз (среднее значение рО₂ для 3 пациентов с гипоксией составило 69 мм рт. ст. в диапазоне от 45 до 85 мм рт. ст.; рСО₂ у пациентов из группы с респираторным ацидозом - 65 мм рт. ст. (диапазон от 47 до 107 мм. рт. ст.)).

Одиннадцать (44%) пациентов были госпитализированы: 8 были выписаны через 24 часа, а остальные - в течение 8 дней.

Воздействие высоких концентраций СО₂ привело к выраженной, но преходящей сердечно-легочной патологии без летального исхода, когда пострадавшие были оперативно эвакуированы и получали поддерживающую терапию [54].

Наиболее массовые отравления диоксидом углерода зафиксированы вследствие массивных геотермальных выбросов СО₂. Как показали недавние исследования, выполненные под руководством Н. Pfanз (Университет Дуйсбурга-Эссена, Германия), с геотермальными выбросами СО₂ были связаны бескровные ритуалы жертвоприношений в храме древнего фригийского города Иераполис (территории современной Турции). Источником геогенного СО₂ являлась и все еще является активная сейсмическая структура зоны разлома Бабадаг. Это место описано античными историками Страбоном и Плинием как ворота в подземный мир - «Ворота Гадеса», названные так по имени греческого бога смерти Гадеса (он же Аид; у римлян - Плутон), охраняемые псом Цербером, чье ядовитое дыхание

убивает живое. В результате замеров, произведенных в гроте под храмом Плутона, установлено, что концентрация геогенного CO_2 в воздухе достигает 91%. Концентрации диоксида углерода, выходящего из устья грота во внешнюю атмосферу, находилась в пределах 4-53% (в зависимости от времени суток и высоты над уровнем земли). Этот феномен объясняет ритуал бескровного жертвоприношения во время религиозных церемоний, описанных древними авторами без особого преувеличения. И по сей день, это место является чрезвычайно опасным: птицы, слишком близко подлетающие к испарениям, задыхаются и падают замертво [55].

Из событий недавнего прошлого следует отметить два случая массовых отравлений CO_2 , произошедших в результате геотермальных возмущений (инциденты близ оз. Моноун, (1984) и оз. Ниос (1986) в Камеруне (Западная Африка) и выброса сотен тысяч тонн газовой смеси, состоящих преимущественно из CO_2 .

Образовавшееся токсичное облако на многие километры окутало приземные слои атмосферы близлежащих к озерам долин Камеруна. Практически все живое, попавшее во фронт распространения воздушных масс погибло, от удушья.

Причины этих природных катастроф были одни и те же. Как оз. Моноун, так и оз. Ниос расположены на кратере вулканов. Вулканический углекислый газ, медленно просачивавшийся через дно, растворялся в глубоководных слоях водоемов. Высокое давление и низкая температура придонных вод озер позволяли растворённому CO_2 накапливаться там десятилетиями. В результате сейсмической активности, а возможно под влиянием оползней и ливней (оба инцидента произошли в сезон дождей), глубинные и поверхностные воды перемешались. Вследствие возникшего резкого перепада давления и температуры, CO_2 из растворенного состояния неконтролируемо (по типу цепной реакции) перешел в газообразное состояние

и извергся в атмосферу, поражая живые организмы, находящиеся в приземных слоях атмосферы. Люди и животные, попавшие в многокилометровую зону распространения токсичного газового облака, теряли сознание почти мгновенно. В результате выброса диоксида углерода близ оз. Моноун практически одномоментно погибло 37 человек. Катастрофа близ оз. Ниос привела к гибели более 1700 человек [17, 19].

Проведенные исследования 1993-1996 гг. показали, что в оз. Ниос диоксид углерода все еще накапливается ниже глубины 180 м со скоростью 125 ммоль в год; в оз. Монон большая часть CO_2 присутствует ниже глубины 60 м, только на 25 м ниже глубины насыщения.

Следовательно, потенциальная опасность взрыва газа на обоих озерах высока, и искусственная дегазация водоемов должна быть проведена как можно скорее. Предложена система промышленной дегазации озер на принципе автономного газлифта. Моделирование показало, что сбрасываемая дегазированная (очищенная от CO_2) вода опустится до уровня нейтральной плавучести, то есть до максимума 70 м на озере Ниос и 35 м на оз. Моноун [56].

У пострадавших в результате воздействия токсичных концентраций CO_2 возможно развитие широкого спектра неспецифической симптоматики: от легких (таких как сонливость, одышка, тахикардия, тошнота, головокружение, головная боль) до тяжелых (судороги, нарушение сознания).

Вследствие достаточно широкой вариабельности толерантности к диоксиду углерода, дозозависимые эффекты воздействия – симптомы интоксикации CO_2 не могут быть охарактеризованы одним значением.

С учетом усредненных концентраций CO_2 во вдыхаемом воздухе общая симптоматика отравления CO_2 представлена в табл. 2 и на рис. 7.

Таблица 2

**Признаки отравления и последствия воздействия диоксида углерода,
в зависимости от его содержания во вдыхаемом воздухе
и времени воздействия**

Содержание CO ₂ во вдыхаемом воздухе (%)	Время воздействия	Признаки и последствия воздействия
до 2	В течение нескольких часов (до 8 ч)	Тахипноэ. Без последствий для здоровья
до 5	20 мин и выше	Увеличение частоты и глубины дыхания, шум в ушах, ощутимая пульсация крови в висках, одышка и слабость
До 8	5-10 мин и выше	Сильные головные боли, головокружение, обморок, потеря сознания. Возможны осложнения
Свыше 10	1 — 2 мин	Потеря сознания, остановка дыхания. Смерть

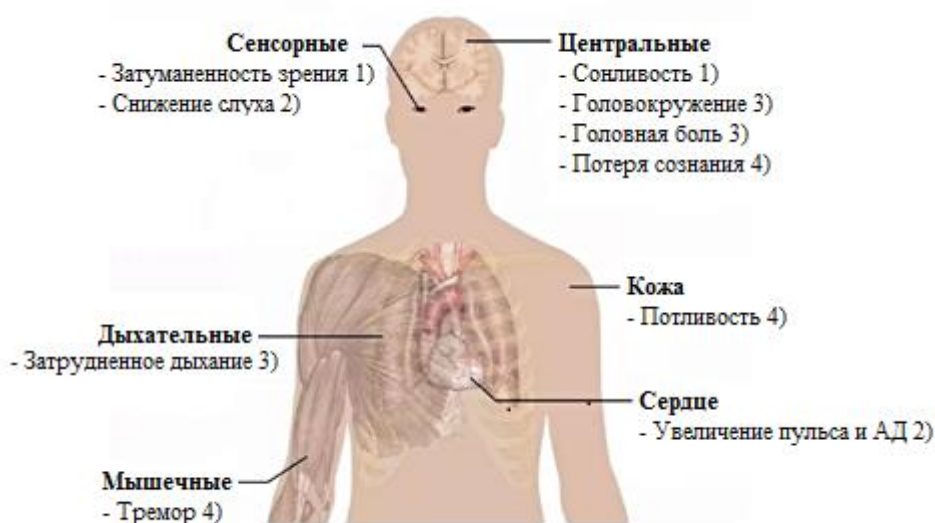


Рис. 6. Общие симптомы отравления при вдыхании воздуха, содержащего диоксид углерода в концентрациях: ¹⁾ – 1%; ²⁾ - 3%; ³⁾ 5%; ⁴⁾ -8%

Выделяют 2 формы интоксикации CO₂ – острую и хроническую. Первая развивается при вдыхании воздушной смеси с концентрацией CO₂ выше 5%. Вторая возникает при многомесячном пребывании человека в

гиперкапнической среде с содержанием CO_2 0,5-2 %. Динамика острого и хронического отравления CO_2 различна.

При остром отравлении отмечается быстрое развитие адаптационно-компенсаторных реакций, сменяющееся ранней декомпенсацией.

При хроническом отравлении процессы компенсации выражены слабее, состояние относительно устойчивой адаптации сохраняется долго, а декомпенсация развивается через длительное время.

При хронических отравлениях с умеренным повышением pCO_2 клинические признаки наблюдаются редко в связи с постепенной адаптацией систем организма. Могут отмечаться чувством постоянной усталости, нестабильность нервно-психического состояния (возбуждение, сменяемое депрессией), стойкая гипотония, нарушения дыхательного ритма, одышка.

Экспозиция к концентрации 1-1,5% CO_2 в течение 30-42 суток приводит к увеличению минутного объема и частоты дыхания, анатомического «мертвого» пространства и дыхательного объема [57].

Результатом хронической интоксикации диоксидом углерода является формирование ангиодистонического синдрома (сопровождающегося головными болями разной локализации, интенсивности и характера; лабильностью артериального давления; дисомнией; онемением конечностей; искажением зрительных образов и нарушением обоняния и вкуса; шумом в ушах; нарушением памяти; недифференцированными болями в конечностях, шее или спине) и гипоталамических пароксизмов (преимущественно вегетативно-сосудистой формы с нарушением терморегуляции).

Токсическое действие на организм человека зависит от скорости увеличения его парциального давления во вдыхаемой газовой смеси. При дыхании газовой смесью с быстро нарастающей концентрацией CO_2 , расстройства появляются раньше и имеют более выраженный характер, чем при медленном повышении содержания CO_2 до той же величины.

При концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе более 18-20% [57-58] имеет место, так называемое *«апоплектиформное течение»* интоксикации. Следует отметить, что в литературе преимущественно дается описание именно этой клинической формы отравления диоксидом углерода. В качестве

иллюстрации выше приведен ряд токсических ситуаций, повлекших за собой развитие апоплектиформного течения отравления диоксидом углерода.

Если нарастание CO_2 во вдыхаемой газовой смеси происходит сравнительно медленно (*замедленная форма течения интоксикации*), то в клинической картине острого отравления условно можно выделить 4 последовательные стадии: предвестников, одышки, судорог и наркоза.

1-я стадия (*стадия предвестников или начальных проявлений*) - наступает при содержании CO_2 во вдыхаемой газовой смеси в пределах 3-5 %, приведенных к условиям нормального давления. Для этой стадии характерны чувство жара, умеренная эйфория, снижение внимания, легкое головокружение, головная боль, более глубокое дыхание, снижение физической работоспособности, потливость, усиление саливации, бронхиальной и желудочной секреции.

2-я стадия (*диспноэтическая стадия*) возникает при дыхании воздухом, содержащим до 6 % CO_2 при экспозиции 20-100 мин. Дополнительно к имеющейся симптоматике присоединяется сильная одышка, пульсирующая головная боль, сонливость. При осмотре определяются вначале бледность, а затем гиперемия кожных покровов, набухание подкожных вен. Отмечается повышенная потоотделение, гиперсаливация. Учащается пульс, как правило, повышается артериальное давление, в большей степени диастолическое. Тоны сердца приглушены. При электрокардиографии обнаруживаются увеличение вольтажа зубцов и удлинение интервала P-Q, свидетельствующие о повышенной возбудимости миокарда и замедлении предсердно-желудочковой проводимости.

3-я стадия (*судорожная*) наступает при содержании CO_2 во вдыхаемой газовой смеси 6-10 % при экспозиции 5-25 мин. Для указанной стадии характерно наличие декомпенсации с развитием патологических реакций организма. Ведущим симптомом являются клонические судороги на фоне диспноэ. Кожные покровы цианотичны, зрачки сужены, артериальное давление снижено, частота сердечных сокращений уменьшена, тонус периферических сосудов ослаблен, вязкость крови увеличена, осмотическая стойкость эритроцитов понижена. Возможна потеря сознания.

4-я стадия (*наркотическая*) проявляется при дыхании в течение нескольких минут газовой смесью с содержанием CO_2 более 10 %. Быстро развивается общая заторможенность. Судороги ослабевают вследствие истощения нервной системы. Отмечаются редкое дыхание, брадикардия, расширение зрачков. Коматозное состояние. Возможно наступление смерти от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Выделяют три степени тяжести острого отравления диоксидом углерода (табл. 3).

Таблица 3

**Семиотика острого поражения диоксидом
углерода по степени тяжести**

Степень тяжести поражения		
Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
гиперемия	галлюцинации	миоз
сонливость	шум в ушах	отсутствие реакции зрачка на свет
утомляемость	боль и рези в глазах	редкое поверхностное дыхание
рассеянность внимания	повышение АД	нарушение ритма сердечной деятельности
нарушение координации	бледность кожных покровов	снижение АД
ощущение нехватки воздуха	тахикардия	тремор и судороги в конечностях
учащение дыхания	повышение АД	гипотермия
изменение показателей АД	обмороки	кома

Симптоматика отравления легкой степени представлена: общей слабостью; нарастающими головными болями; снижением слуха, «затуманенностью» зрения и расплывчатостью всех объектов в поле зрения, гиперемией кожных покровов на лице и шее; подташниванием и позывами к рвоте; нарушением координации и шаткостью движений; скачками показателей артериального давления; появлением тяжелого дыхания и чувства нехватки воздуха; ощущением жара; повышенным слюноотделением; чувством першения и дискомфорта в горле; появлением надсадного и сухого кашля; понижением внимания; сонливостью.

Отравления легкой степени осложнений не вызывают. После удаления пострадавшего из загазованной атмосферы на свежий воздух симптоматика, как правило, исчезает без оказания медицинской помощи.

При средней степени тяжести отравления симптоматика усиливается, добавляются новые признаки интоксикации: зрительные галлюцинации, шум в ушах, боль и рези в глазах, бледность и синюшность кожных покровов, обильное потоотделение; набухание подкожных вен; диспноэ, тахикардия, повышение артериального давления. Возможны кратковременные потери сознания.

Отравлениях тяжелой степени характеризуются миозом, редким поверхностным дыханием, брадикардией, снижением артериального давления вплоть до коллапса; гипотермией, судорогами, развитием коматозного состояния.

Тяжелая степень интоксикации является критическим состоянием. Около 60% случаев заканчиваются смертельным исходом.

В ряде случаев с более благоприятным исходом, при выходе из комы отмечается психомоторное возбуждение, которое сменяется чрезмерной сонливостью, расстройством памяти. Посткоматозное состояние может сопровождаться неврологическими нарушениями за счёт поражения как головного, так и спинного мозга (гемипарезы, атактические нарушения, анизорефлексия, нистагм, снижение зрения за счет атрофии зрительного нерва, эпилептический синдром, паркинсонизм и пр.), патологией со стороны сердечно-сосудистой (мерцательная аритмия и сердечная недостаточность) и дыхательной системы (бронхиты, пневмонии, отек легких).

Прогноз при отравлении диоксидом углерода.

Лёгкая степень гиперкапнии (до 50 мм рт. ст.) на организм серьёзного патологического влияния не оказывает, так как включаются механизмы компенсации и адаптации. Гиперкапния с более высоким содержанием CO₂ в крови влияет на организм в зависимости от общего физического состояния, наличия хронических болезней сердечно-сосудистой системы.

Содержание CO_2 в крови на уровне 70–90 мм рт. ст. провоцирует развитие тяжёлой гипоксии, которая при неоказании медицинской помощи может привести к летальному исходу.

К группе риска относятся лица, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми и обструктивными заболеваниями легких, беременные женщины, дети и подростки.

Гиперкапния для беременной женщины - опасное состояние. Развитие дыхательной недостаточности, повышение артериального давления, нарушение плацентарного газообмена могут спровоцировать выкидыш. Особую опасность интоксикация диоксидом углерода представляет для новорожденных. В связи с этим ббеременных необходимо всесторонне обследовать, включая проведение УЗИ и доплерографию плода. Важно исключить влияние CO_2 на плод, так как возможны осложнения: задержка умственного развития; нарушение моторных функций; развитие детского церебрального паралича и эпилепсии.

Клиническая картина интоксикации CO_2 у детей характеризуется рядом особенностей. Преобладающей симптоматикой является: чувство удушья, слезотечение, постоянная зевота, упорная рвота, нарушение координации движения, отек конечностей, выраженная сонливость.

Отдельную проблему представляют отравления у водолазов, возникающее в результате накопления CO_2 в водолазном снаряжении или нахождении в барокамере. Водолазы предъявляют стандартные жалобы на чувство жара, появляются одышка, сердцебиение, шум в ушах, потливость, слюнотечение, тошнота и рвота, характерные для интоксикации диоксидом углерода.

В водолазной практике различают первичные и вторичные гиперкапнии.

Первичная гиповентиляторная гиперкапния может возникнуть вследствие увеличения сопротивления дыханию в результате возрастания плотности газовой среды или неисправности дыхательных аппаратов и проявляется чаще всего при физической нагрузке под повышенным давлением.

Вторичные гиперкапнии (гистотоксическая, циркуляторная, гиповентиляторная) представляют собой патогенетические звенья специфических или неспецифических заболеваний водолазов. Гистотоксическая гиперкапния возникает при отравлении кислородом (гипероксическая гиперкапния), а также некоторыми вредными веществами (гемическая гиперкапния). В первом случае выведение CO_2 гемоглобином блокируется кислородом, во втором случае инактивация гемоглобина и тканевых дыхательных ферментов могут быть обусловлены окисью углерода, окислами азота и другими метгемоглобинообразователями. Циркуляторная гиперкапния может быть осложнением обжима водолазов, сопровождающегося существенным перераспределением крови и декомпенсацией сердечно-сосудистой системы. Данная форма гиперкапнии может возникать при газовой эмболии как следствие декомпрессионной болезни или баротравмы легких.

Клиническая и посмертная диагностика отравлений диоксидом углерода

Клиническая диагностика отравлений CO_2 представляет определенные трудности, особенно в случае полного отсутствия данных анамнеза о возможном пребывании пациента в атмосфере с повышенным содержанием диоксида углерода в окружающем воздухе. Это связано с тем, что клинические проявления непостоянны и лишены специфических диагностических признаков, а четкой зависимости между уровнем pCO_2 и клиническими проявлениями интоксикации нет.

Диагноз выставляется на основании субъективных признаков, объективных показателей инструментальных и лабораторных методов исследования. К диагностическим процедурам, заслуживающим особое внимание при постановке диагноза при подозрении на отравление диоксидом углерода, относятся, прежде всего:

- аэротонометрия - количественный анализ крови на содержание CO_2 , но он не всегда доступен на догоспитальном этапе (кроме того, вследствие выраженной толерантности к воздействию CO_2 , его концентрация в крови колеблется в широком диапазоне от 0,055 до 0,085 атм. или 41,8–64,6 мм рт. ст.) [15];

- исследование кислотно-основного состава крови, (свидетельствующего о развитии декомпенсированного дыхательного ацидоза, а, который в последующем может компенсироваться за счет возникновения метаболического алкалоза);

- ЭКГ (прежде всего, ишемические изменения сегмента ST и инверсия Т-волны).

Наиболее значимые лабораторные показатели приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Лабораторные показатели при респираторном
ацидозе вследствие отравления диоксидом углерода**

Показатель	Значения
pH	7,0 -7,7
Общее содержание CO_2	Повышено
p CO_2	45–100 мм рт. ст.
Стандартные бикарбонаты	при частичной компенсации: 28 -45 ммоль/л
Буферные основания	при продолжительном течении: 46 -70 ммоль/л
Содержание калия	тенденция к гиперкалиемии
Содержание хлоридов	понижено

Сложности дифференциальной диагностики острых отравлений диоксидом углерода, иллюстрируются случаем, описанным Т. Herren et al. (2017) [59].

Семидесятидвухлетний мужчина обратился за медицинской помощью в связи с нарастанием одышки. Ранее, около 9 лет назад, при исследовании функции внешнего дыхания у него были выявлены признаки хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и эмфиземы.

При осмотре бригадой скорой помощи — в сознании, возбужден. Объективно: ЧСС=103 уд/мин, АД=150/100 мм рт. ст., сатурация кислорода (SpO_2) =81% (норма 95–98%). Пациенту была начата кислородная поддержка со скоростью 10 л/мин при помощи лицевой нереверсивной маски с резервным мешком. Через 20 минут SpO_2 возросла до 99%. Во время транспортировки в лечебное учреждение, на основании анамнеза медработники предположили наличие у пациента «гипоксического» типа регуляции дыхательного центра. В этом случае интенсивная оксигенация могла бы привести к угнетению дыхательного центра, и госпитализирующая бригада приняла ошибочное решение о снижении скорости подачи O_2 с 10 до 4 л/мин.

При поступлении в стационар пациент сначала был раздражительным, затем в течение короткого времени перестал ориентироваться во времени и месте, после чего потерял сознание. Объективно: рост 170 см, вес 50 кг, слизистые оболочки цианотичны, дыхание ослаблено, АД =110/80 мм рт. ст., ЧСС =80 уд/мин, выраженная гиперкапния с респираторным ацидозом (табл.5.А). Начата вентиляция мешком Амбу, затем пациент был незамедлительно интубирован для проведения ИВЛ. Назначены ингаляции сальбутамола и ипратропиума бромидом, внутривенное капельное введение метилпреднизолона, теофиллина, амоксициллина клавуланата и кларитромицина. Антибиотики даны в связи с локальным затемнением в правом легком, обнаруженном при обзорной рентгенографии органов грудной клетки.

Через четыре часа пациент был экстубирован (табл. 5.В) и переведен из палаты интенсивной терапии в отделение. Кислородную поддержку осуществляли через носовой катетер со скоростью 2 л/мин. Высокое $PaCO_2$ связали с низким дыхательным объемом легких и вероятным «гипоксическим» типом регуляции дыхательного центра (табл.5.С).

На четвертый день после поступления было отмечено нарастание одышки, в связи с чем начата оксигенотерапия лицевой маской с резервным мешком, однако, чтобы не подавлять работу дыхательного центра

интенсивной оксигенотерапией (поскольку врачи, по-прежнему, считали, что у пациента гипоксический тип регуляции), подачу O_2 проводили со скоростью всего 2 л/мин. Через несколько часов пациент был переведен в отделение интенсивной терапии с брадикардией, гипотензией (АД=75/50 мм рт. ст.) и ухудшением показателей газов крови (табл. 5.D). Проведена повторная интубация, ИВЛ в течение 24 часов норадреналином для поддержания частоты и силы сердечных сокращений. По данным ЭКГ: синусовый ритм, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии правого желудочка. При ЭхоКГ выявлены признаки хронического легочного сердца и легочной гипертензии. После стабилизации состояния и положительной динамики по газовому составу крови пациент был экстубирован (табл. 5.E).

Таблица 5

**Анализ газов артериальной крови пациента на различных
временных точках в течение пребывания в стационаре**

Показатели	A (день 1)	B(день 3)	C(день 4)	D(день 5)	E(день 6)	F(день 7)
Скорость потока O_2 ; метод оксигенотерапии	4 л/мин; лицевая маска с резервным мешком	2 л/мин; носовой катетер	2 л/мин; носовой катетер	4 л/мин; лицевая маска с резервным мешком	2 л/мин; носовой катетер	2 л/мин; трахеальная канюля
$p(H)$ (7,3–7,4)	7,1	7,3	7,4	7,2	7,4	7,1
PaO_2 (кПа* [11,1–14,4])	10,9	10,4	6,8	6,0	8,1	10,9
$PaCO_2$ (кПа* [4,7–6,4])	20,0	9,3	7,8	15,8	8,3	20,7
Бикарбонаты (ммоль/л [24–31])	41,0	37,5	35,4	42,7	36,7	49,8
Избыток оснований (–1,5 – +3,0)	3,0	8,2	9,1	9,4	10,5	17,7
SaO_2 (%) [95,0–99,9])	89,4	92,5	84,8	70,3	88,6	94
ЧД (/мин [12–16])	не опред.	30	24	0	30	не опред.
Примечания: O_2 - кислород, PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови, $PaCO_2$ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, SaO_2 - сатурация кислорода в артериальной крови, ЧД - частота дыхания. *Для перевода кПа в мм рт.ст. умножить на 7,5.						

На десятый день госпитализации проведена бронхоскопия и в бронхе латерального базального сегмента правого легкого выявлена горошина,

попавшая туда при приеме пищи. Развившийся ателектаз потребовал трахеотомии и возобновления ИВЛ. Через месяц пациент скончался на фоне сердечной и дыхательной декомпенсации (табл. 5.F). Аутопсию не проводили.

Два описанных эпизода отравления CO₂ (табл. 5.A, D) были вызваны недостаточной подачей O₂ (2–4 л/мин) через лицевую маску, из-за опасения угнетения дыхательного центра на фоне гипотетически возможной его регуляции по гипоксическому типу. В описанном случае, предполагая уменьшение дыхательного объема в связи с ХОБЛ до ≈200 мл (норма 7 мл/кг, для данного пациента — 350 мл) при частоте дыхания 30/мин (табл. 5B), минутный объем дыхания составлял около 6 л/мин. В лицевой маске с резервным мешком только поток O₂, превышающий минутный объем дыхания, гарантирует достаточную оксигенацию. Кроме того, недостаточное поступление O₂ привело к увеличению концентрации CO₂ и его повторному вдыханию.

Посмертная диагностика отравлений диоксидом углерода.

В научных публикациях, касательно отравлений CO₂ (и, прежде всего, криминальных), неоднократно указывается на проблему, связанную с отсутствием патогномонических признаков интоксикации диоксидом углерода. Патоморфологические признаки, обусловленные развитием асфиксии (цианоз лица, кровоизлияния в конъюнктивы, трупные пятна синевато-лилового цвета с множественными экхимозами, жидкое состояние крови, застой крови в правых отделах сердца при пустой левой половине, кровенаполнение внутренних органов, петехии плевры, отек с умеренной гиперемией легких и головного мозга), косвенно свидетельствуют об отравлении диоксидом углерода [5,8,16].

Акцентируется внимание на сложности посмертной диагностики отравлений CO₂ в силу неспецифичности патоморфологических изменений и низкой диагностической ценности посмертного определения диоксида углерода в трупных тканях (анализ крови на содержание CO₂ имеет ограниченную диагностическую ценность особенно в случае начавшегося

процесса разложения тканей, сопровождающегося образованием диоксида углерода) [60].

Посмертный диагноз смертельных отравлений CO_2 , как правило, ставится на основании анамнеза, результатах осмотра места происшествия с проведением анализа газового состава воздуха и реконструкции последовательности событий, приведших к смерти. Данное положение иллюстрируется следующими токсикологическими ситуациями, описанными в литературе.

Так, В.Н. Наумов (2008) приводит описание смертельного случая отравления диоксидом углерода в условиях замкнутого пространства с результатами патологоанатомической диагностики [51].

Слесарь О., 47 лет, при производстве ремонтных работ стал спускаться в канализационный колодец и упал на дно его. Второй слесарь позвал на помощь двух пожарных. Они, спускаясь в колодец, также потеряли сознание и упали на дно колодца. За ними стал спускаться второй слесарь, который также упал на дно. Прибывшие на место происшествия сотрудники МЧС извлекли всех пострадавших из колодца. Первый слесарь умер, двое пожарных и второй слесарь были отправлены в больницу, откуда выписались через день в удовлетворительном состоянии. Второй слесарь показал, что, когда он опустился в колодец на глубину примерно 2,5 м, потерял сознание. Пришел в себя во время транспортировки в больницу. Из колодца были взяты на исследование пробы воздуха. На глубине 3 м содержание CO_2 в воздухе составляло 8%, кислорода - 5,7%. На глубине 4,5 м содержание CO_2 было 8,7%, кислорода - 5,4%. Глубина колодца 4,5 м.

При проведении посмертной патологоанатомической диагностики установлено следующее. Темно-синюшная кожа лица. Сливные темно-синие трупные пятна. Легкие полностью заполняют грудную полость, передние края их несколько закругленные, частично прикрывают собой сердце, под плеврой - точечные и мелкопятнистые кровоизлияния. В полостях сердца и крупных сосудах жидкая темная кровь. Полнокровие и отек легких и мягкой мозговой оболочки. Точечные кровоизлияния под эпикардом и в мягких тканях головы. Венозное полнокровие внутренних органов.

При гистологическом исследовании в головном мозге установлены полнокровие и отек мягкой мозговой оболочки, мелкие периваскулярные кровоизлияния, полнокровие вещества мозга и периваскулярный его отек. В сердце – очаговое полнокровие миокарда, отек интерстиция и мелкоочаговая фрагментация его волокон. В легких отмечались полнокровие сосудов, небольшие участки отека альвеол, большая часть свободных альвеол эмфизематозно расширена с образованием полостей и шпор. В почках наблюдались резкое полнокровие сосудов и капилляров обоих слоев, отек капсул клубочков. В печени - очаговое полнокровие, отек пространств Диссе. В желудке - очаговое полнокровие сосудов подслизистого слоя.

J. Giesecke et al. (2017) анализирует историю смерти 25-летнего мужчины, по интернету заказавшего и получившего 30 кг сухого льда. Труп мужчины в запущенном состоянии гниения был найден лежащим на спине в ванной (объемом 20,2 м³) комнате, закрытой изнутри. Вокруг него находились пустые контейнеры из пенополистирола, в которых первоначально должно было содержаться по 10 кг сухого льда.

Результаты замера газового состава воздуха в помещении не выявили никаких отклонений от нормы.

Вскрытие, проведенное через 4 дня после того, как тело было обнаружено, не выявило специфических изменений или повреждений. В частности, не обнаружено морфологических признаков асфиксии (например, чрезмерного вздутия легких, субплеврального кровоизлияния, цианоза органов) в случае выраженного гниения тела.

При высоких концентрациях CO₂, образующихся в замкнутых пространствах при сублимации сухого льда (плотность CO₂ показывает, что для насыщения закрытого, заполненного воздухом помещения до 50% требуется около 2 кг сухого льда /м³ воздуха в помещении) потеря сознания и смерть возможны в течение нескольких минут.

На основании анамнеза, в отсутствие конкурирующих заключений, причиной смерти признана неестественная смерть вследствие отравления сухим льдом. Исходя из подтвержденной поставщиком даты доставки

сухого льда, можно предположить, что посмертное время пребывания составило максимум 6 дней [61].

В сообщении J. Sautter., Gapert R., et al. (2013) обсуждается криминальный случай, когда отец семейства отравил жену и двоих детей, а затем сам покончил жизнь самоубийством [62].

Четыре трупа были обнаружены в квартире. Тела принадлежали отцу (69-летнему бизнес-консультанту), его жене (26 лет) и двум сыновьям (3 и 6 лет соответственно). Полиция обнаружила жену и двух сыновей лежащими в кроватях; мужа-лежащим на полу с полиэтиленовым пакетом на голове, обвязанным вокруг шеи веревкой. На полу стоял одноразовый баллон с CO_2 емкостью 500 гр. Контейнер был почти пуст и, судя по этикетке, продавался как CO_2 -удобрение для аквариумных растений. Также были обнаружены две синтетические ингаляционные маски и трубки, которые дали положительный результат на ДНК у всех четырех умерших членов семьи.

Предполагается, что муж наложил ингаляционную маску на рот и нос своей жены и детей, когда те спали. Вдыхание чистого CO_2 привело к быстрой потере сознания вследствие выраженной гиперкапнии и наступившей аноксии. В течение нескольких минут необратимое повреждение мозга затронуло ствол мозга и, в частности, дыхательный и сосудистый центры, что привело к остановке дыхания. Возможно также, что значительная сердечная аритмия и/или респираторный ацидоз с тяжелыми клиническими симптомами могли ускорить летальные исходы.

Обстоятельства смерти отца, с учетом патоморфологических данных: предполагается, что он наполнил мешок CO_2 - содержащими реагентами из контейнера, а затем натянув мешок на голову, затянув его веревкой. Возможно, в контейнере не оставалось достаточного количества углекислоты, и он мог задохнуться от собственного выдыхаемого CO_2 , в дополнение к эффектам давления жгута на шею. Этот сценарий мог бы объяснить наличие у него на конъюнктивах петехий.

***Принципы профилактики и оказания экстренной медицинской
помощи при отравлении диоксидом углерода***

Первоначальные обязательные меры при лечении тяжелых симптомов, наблюдаемых после вдыхания диоксида углерода, включают немедленное удаление пострадавшего от источника CO₂, кислородотерапию (рекомендованы как нормальные, так и высокие концентрации кислорода, но к настоящему времени не достигнуто определенного консенсуса о преимуществах того или иного способа). Хороший терапевтический эффект оказывает вдыхание кислородно-азотной газовой смеси (кислорода до 40%). В тяжелых случаях показана интубация трахеи. Специфических антидотов нет.

После восстановления вентиляции легких и сердечной деятельности производится медикаментозная коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, поддержание функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, дегидратационная (с целью профилактики отека мозга и легких) терапия и пр.

При местном воздействии сухого льда проводят лечение как при отморожении.

Список литературы

1. Mosso A. Life of man on the height Alps. - London. England T. Fisher Unwin, 1898
2. Haldane J. Respiration. - Lond., 1927.
3. Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Модулирующая роль CO₂ в действии активных форм кислорода. М.: Изд. «ГЭОТАР-Медиа». -2006- 224 с.
4. Permentier K., Vercammen S., et al. Carbon dioxide poisoning: a literature review of an often forgotten cause of intoxication in the emergency department // Int. J. Emerg. Med. -2017- 10: 14.
5. Kettner M., Ramsthaler F., Juhnke C., et al. A fatal case of CO₂ intoxication in a fermentation tank //J. Forensic Sci. -2013-58(2):556–558.

6. Gill M., Natoli M.J., Vacchiano C., et al. Effects of elevated oxygen and carbon dioxide partial pressures on respiratory function and cognitive performance. //J. Appl. Physiol. -2014 -117(4):406–412.
7. Ikeda N., Takahashi H., Umetsu K., et al. The course of respiration and circulation in death by carbon dioxide poisoning //Forensic Sci. Int. - 1989-41(1):93–99.
8. Zaba C., Marcinkowski J.T., Wojtyla A., et al. Acute collective gas poisoning at work in a manure storage tank //Ann. Agric. Environ. Med. - 2011-18(2):448–451.
9. Langford N.J. Carbon dioxide poisoning //Toxicol Rev.-2005-24(4):229–235.
10. Marcinkowski T., Koska W. Przypadki zatrucia dwutlenkiem węgla w silosach (cases of carbon dioxide poisoning in silos) //Med. Prac. -1968 -19(1):117–119.
11. Norimine E., Ishizawa F., Honda K., et al. Suicide case of carbon dioxide poisoning using dry ice //Jpn. J. Toxicol. - 2009-22(2):121–124.
12. Romeo L, Prigioni P, Marcheselli S, Marchiori L, Cerpelloni M, Fiorini C, et al. Acute poisoning with carbon dioxide: report of 2 fatal cases // Med. Lav. - 2002-93:26-33.
13. Zugibe F.T., Costello J.T., Breithaupt M.K., et al. The confined space-hypoxia syndrome //J. Forensic Sci.-1987-32:554–60.
14. National Traumatic Occupational Fatality database 1980-1989. The National Institute for Occupational Safety and Health. West Virginia: US Department of Health and Human Services; 1992.
15. National Institute for Occupational Safety and Health. The registry of toxic effects of chemical substances: carbon dioxide RTECS FF6400000, CAS 124–38–9 / Centers for Disease Control and Prevention Web site [Электронный ресурс].—URL: <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/ff61a800.html>. (дата обращения 20.02.2021).
16. Srisont S., Chirachariyavej T., Peonim AVM. A carbon dioxide fatality from dry ice //J. Forensic Sci. -2009- 54(4):961–962.

17. Sigurdsson H., Devine J.D., Tchua F.M., et al. Origin of the lethal gas burst from Lake Monoun, Cameroun // J. Volcanol. Geoth. Res. -1987-31(1–2):1-16.
18. Rupp W-R, Thierauf A, Nadjem H, Vogt S (2013) Suicide by carbon dioxide. Forensic Sci. Int. 231:e30–e32.
19. Baxter P.J, Kapila M., Mfonfu D. Lake Nyos disaster, Cameroon, 1986: the medical effects of large scale emission of carbon dioxide.// BMJ. -1989. –298 (6685):1437–41.
20. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Токсичные компоненты пожаров. — СПб., Фолиант, 2008. — С. 171–186.
21. Гладких В.Д., Иванов М.Б. (ред.). Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты. - М.: «Комментарий» - 2020. - 224 с.
22. Судаков К.В. (ред.) Нормальная физиология. Курс физиологии функциональных систем. М., 1999 – С.201-237.
23. Агаджанян Н.А. Организм и газовая среда обитания. - М.: Медицина, 1972-247 с.
24. Маршак М.Е. Физиологическое значение углекислоты. – М.: Медицина. -1969.-144 с.
25. Рыжова Н.М. К механизму действия углекислоты на сосуды мозга // Физиол. Журн. СССР. - 1966-Т.52. – С.1079.
26. Луговой Л.А. О зональном кровообращении мозга и почки: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1966.
27. Harris A., Anderson D. R., Pillunat L., et al. Laser Doppler flowmetry measurement of changes in human optic nerve head blood flow in response to blood gas perturbations //Glaucoma.- 1996. - 5, 4: 258—265.
28. Niiro M., Kadota K., Asakura T., Simon R. P. Changes in cerebral extracellular pH, cerebral blood flow and intracranial pressure induced by hypercarbic ventilation — assessment as potential *in vivo* model of cerebral acidosis // No To Shinkei. -1994-46, 7; 639-645.
29. Fabricius M., Rubin L., Bundgaard M., et al. NOS activity in brain and endothelium: relation to hypercapnic rise of cerebral blood flow in rats // Am. J. Physiol. - 1996. – 271 (5): - Pt 2: H2035-H2044.

30. Wang Q., Pelligrino D.A., Baughman V. L., et al. The role of neuronal nitric oxide synthase in regulation of cerebral blood flow in normocapnia and hypercapnia in rats //J. Cereb. Blood Flow Metab. - 1995. - 15, 5: 774-778.
31. Тевса Г. (ред). Физиология человека: пер. с англ. – М.: Мир, 1996. - Т.2- С.567 -625.
32. Кулик А.М. Регуляция дыхания при разных воздействиях на организм: Дис...д-ра мед. наук. – М., 1967.
33. Репин И.С. Патологическая характеристика влияния гиперкапнии на центральную нервную систему: Автореф. дис...д-ра мед. наук. -Л., 1965. -38 с.
34. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. - Л., 1981 -280 с.
35. Сидоровская М.Д. Клиника нарушений центральной регуляции дыхания при заболеваниях нервной системы разной этиологии: Дис...д-ра мед. Наук - М., 1966.
36. Гулый М.Ф., Мельничук Д.А. Регуляторная роль углекислоты в обмене веществ как основа состояния организма, его физиологических функций и борьбы с рядом патологий //Всесоюзный симпозиум «Метаболическая регуляция физиологических состояний»: Тез. докл. - 1984. - С. 13–14.
37. Мельничук Д.А., Силонова Н.В., Шевченко М.И. Влияние различных концентраций HCO_3^- и двуокиси углерода на активность некоторых ферментов //Укр. Биохим.журн.-1980-Т.52, №2. –С.164-166.
38. Тараховский М.Л., Зайцев Л.М., Тищенко В.К. и др. Ферментативная активность пентозного цикла и сократительная функция матки крольчихи при изменении уровня углекислоты //Укр. Биохим.журн.-1980-Т.52, №2. – С. 191-195.
39. Захаренко Н.А. Интенсивность обмена веществ в тканях рыб //Укр. Биохим.журн.-1980-Т.52, №2. – С.196-199.
40. Коцарь Н.И., Романенко В.Д. Действие растворенной в воде двуокиси углерода на карбоангидразную активность в различных тканях карпа //Укр. Биохим.журн.-1980-Т.52, №2. – С.167-170.

41. Zhang H., Squadrito G. L., Pryor W.A. The mechanism of the peroxynitrite-carbon dioxide reaction probed using tyrosine //Nitric Oxide. - 1997. - 1, 4:301-307.
42. Romero N., Denicola A., Souza J. M., Radi R. Diffusion of peroxynitrite in the presence of carbon dioxide //Arch. Biochem. Biophys. - 1999. -368, 1: 23-30.
43. Botti H., Batthyany C., Trostchansky A., et al. Peroxynitrite-mediated alpha-tocopherol oxidation in lowdensity lipoprotein: a mechanistic approach // Free Radic. Biol. Med. - 2004. - Vol. 36, 2: 152-162.
44. Ferroni F., Maccaglia A., Pietraforte D. et al. Phenolic antioxidants and the protection of low density lipoprotein from peroxynitrite-mediated oxidations at physiologic CO₂ // J. Agric. Food Chem. - 2004. - 52, 10: 2866-2874.
45. Клименко О.С., Сукачева Л.А. Влияние углекислоты на дыхание и фосфорилирование в тканях коры головного мозга и печени //Укр. Биохим. журн.-1980-Т.52, №2. – С.240-243.
46. Петров И.Р. Кислородное голодание головного мозга -Л., 1949.
47. Агаджанян Н.А., Сергиенко А.В. Переносимость острой гипоксии после различных сроков пребывания в среде с повышенным содержанием углекислоты // Докл. АН СССР -1970. - Т.191, №2- С.487.
48. Хитров Н.К., Толоконов А.В., Большакова Т.Д. и др. Механизмы адаптации к физическому напряжению и влияние избытка углекислого газа на их формирование //Бюл.экспер.биол.-1986. - Т.101, №6.-С.655-658.
49. Сулимо-Самуйлло Гиперкапния. 1971 г.
50. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М.: Мед. книга. - 2011-С. 17-305.
51. В.Н.Наумов Два смертельных случая отравления углекислым газом <https://www.sudmed.ru/index.php?autocom=articles&code=print&id=67>.Опубл.25.08.2008.
52. Hsieh C.C., Shih C.L., Fang C.C., et al. Carbon dioxide asphyxiation caused by special-effect dry ice in an election campaign // Am. J. Emerg. Med. - 2005. - 23 (4): 567–568.

53. Ok Y.B., Kim J.Y., Baek K.J., et al. Case of cardiac arrest due to carbon dioxide poisoning following an explosion of a carbon dioxide tank //Clin. Exp. Emerg. Med.-2020 -7(3):234-237.
54. Halpern P., Raskin Y., Sorkine P., et al. Exposure to extremely high concentrations of carbon dioxide: a clinical description of a mass casualty incident // Ann. Emerg. Med. 2004;43(2):196–9.
55. Pfanz H., Yuce G., et al. Deadly CO₂ gases in the Plutonium of Hierapolis (Denizli, Turkey) // Archaeolog. and Anthropol. Scienc. - 2019; 11 (4):1359–1371.
56. Kusakabe M., Tanyileke G., MccordS.A., et al. Recent pH and CO₂ profiles at Lakes Nyos and Monoun, Cameroon: Implications for the degassing strategy and its numerical simulation // J. Volcanol. Geothermal Res. - 2000; 97 (1): 241–260.
57. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека (пер с англ.). Т.2. – М.: Медицина. - 2003- С. 517-522.
58. Лудовиг Р., Лос К. Острые отравления. Пер. с нем.- М.; Медицина, 1983. - С.230-235.
59. Herren T., Achermann E., Hegi T., et al. Carbon dioxide narcosis due to inappropriate oxygen delivery: a case report //J.Med. Case Rep. - 2017; 11 (1): 1363–1367.
60. Bundschuh M., Gerber A. Trockeneis: Ein aktuelles Unfallgeschehen aufgrund unsachgemäßen Umgangs mit CO₂ //Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz. Ergonomie. - 2013; 63: 348–349.
61. Giesecke J., Dressler J., Bernhard M., Ondruschka B. Tod durch Trockeneis // Rechtsmedizin. - June 2017. - DOI: 10.1007/s00194–017–0171–0.
62. Sautter J., Gapert R., et al. Murder-suicide by carbon dioxide (CO₂) poisoning: a family case from Berlin, Germany //Forensic Science Medicine and Pathology. - 2014;10 (1): P. 97–102.